

**Eignung von  
Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonisten zur  
Anwendung bei Kindern**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

dem  
Fachbereich Pharmazie  
vorgelegt von  
Siegtraut Dorothea Herder  
aus Bangkok/Thailand

Marburg/Lahn 2010

Vom Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg  
als Dissertation am 22.06.2010 angenommen.

Erstgutachter: Prof. Dr. Hartmut Morck

Zweitgutachter: Prof. Dr. Christoph Friedrich

Tag der mündlichen Prüfung am 23.06.2010

## **Erklärung**

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Eignung von Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonisten  
zur Anwendung bei Kindern“

selbständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Siegen, den \_\_\_\_\_  
Unterschrift mit Vor- und Zunamen

# Inhaltsverzeichnis

<i>Einleitung</i>	6
<i>1. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS): Angriffspunkt der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten</i>	9
Die Komponenten des RAAS	9
Charakterisierung der am RAAS beteiligten Proteine	10
Die Angiotensin-II-Rezeptoren	11
Lokalisation der Angiotensin-II-Rezeptoren	11
Funktion der Angiotensin-II-Rezeptoren	11
Struktur der Angiotensin-II-Rezeptoren	12
Signalübertragungsmechanismus des AT <sub>1</sub> -Rezeptors	13
Physiologische Folgen der Stimulation der AT-Rezeptoren ( AT <sub>1</sub> und AT <sub>2</sub> )	16
Medikamente mit Wirkung auf das RAAS-System	16
<i>2. Die Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonisten und ihre Eigenschaften</i>	18
Chemische Struktur der AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonisten	18
Fertigarzneimittel [10-20]	22
Wirkformen der AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonisten	24
Bindung der AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonisten an den	24
Angiotensinrezeptoren	24
Wirkungsmechanismus	25
Klinische Wirkungen	25
Kontraindikationen	27
Vorsichtsmaßnahmen in besonderen Fällen	28
Interaktionen und Kombinationsmöglichkeiten mit	29
anderen Pharmaka	29
Nebenwirkungen	32
Schwangerschaft und Stillzeit	33
Auswirkungen auf das Reaktionsvermögen	33
Überdosierung	33
Toxikologie	34
Pharmakokinetik	34
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen	38
<i>3. Systematische Übersichtsarbeit: Wirksamkeit und Sicherheit von Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonisten bei Kindern und Jugendlichen</i>	39
Einleitung	39
Methodik	40

Ergebnisse	42
Diskussion	61
<b>4. Methoden zur Evidenzgewinnung in der Pädiatrie</b>	<b>66</b>
<b>5. Registerentwurf: Präterminale chronische Nierenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen: „NIKI“-Register</b>	<b>71</b>
Aufgabe und Zeitrahmen	71
Ziele	71
Begründung für das Register: Warum ist ein Register die geeignete Methode?	71
Literaturreview, vorhandene Informationen,	72
Wissenslücken	72
Methode, Design	75
Population	77
Datenquellen, Methoden der Datensammlung	78
Endpunkte	78
Statistischer Analyseplan	78
Maßnahmen zur Qualitätssicherung	79
Validierung des Meldebogens: Methodik und Ergebnis	81
Datenschutz, Aufklärung und Einwilligung	84
Datensicherung	84
Ethische Aspekte, Ethikkomitees	85
Limitationen	85
Erforderliche Ressourcen	85
Sponsoren	86
Pläne für die Veröffentlichung von Ergebnissen	86
Verantwortliche Personen und Gruppen	87
Ausblick	88
<b>Zusammenfassung</b>	<b>89</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>92</b>
<b>Literatur</b>	<b>93</b>
<b>Anhang</b>	<b>100</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>166</b>
<b>Danksagung</b>	<b>167</b>

# Einleitung

Die Entwicklung der Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonisten (kurz AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten) geht auf die 1970-er und 80-er Jahre zurück [1-3]. Der erste Vertreter dieser Stoffgruppe war kein Zufallsfund, sondern wurde gezielt entwickelt. Man kannte zu dieser Zeit bereits die Struktur des Oktapeptids Angiotensin II und wusste um dessen starke blutdrucksteigernde Potenz. So entwickelte man ein ähnlich strukturiertes Oktapeptid mit dem Ziel, eine Substanz zu finden, die die Angiotensin II Wirkungen antagonisiert. Die neue Substanz erhielt den Namen Saralasin und unterschied sich in den Aminosäuren in Position 1, 5 und 8 vom Angiotensin-II [4]. Saralasin erwies sich tatsächlich als blutdrucksenkende Substanz, hatte aber den großen Nachteil, dass es intravenös appliziert werden musste und partiell agonistisch wirkte. Als Folge begann nun die Suche nach nicht-peptidischen Strukturen, die den AT<sub>1</sub>-Rezeptor blockieren. Die ersten Leitsubstanzen der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten entstanden bei Takeda Chemical Industries in Japan. Es handelte sich um Imidazol-Abkömmlinge, die zwar nach peroraler Applikation nur begrenzt bioverfügbar und kurz wirksam waren, die aber selektiv und kompetitiv den AT<sub>1</sub>-Rezeptor ohne agonistische Komponente hemmten. Aus diesen Leitstrukturen (S-8307 und S-8308) wurden durch parallele Entwicklungen der Firmen Du Pont Merck (Losartan) und Smithkline Beecham (Eprosartan) die ersten Vertreter der Stoffgruppe mit guter Bioverfügbarkeit und längerer Wirkdauer entwickelt und zur Marktreife gebracht (Abbildung 1).

Ein Nebeneffekt in diesem Prozess war, dass während der Entwicklung von Losartan über mehrere strukturelle Zwischenstufen neue Erkenntnisse über verschiedene Bindungsstellen am AT<sub>1</sub>-Rezeptor bekannt wurden. So konnte nicht nur die Substanz optimiert, sondern auch neues Wissen über die Struktur-Wirkungsbeziehungen generiert werden. In den Folgejahren wurden weitere Vertreter der Stoffgruppe mit zum Teil längeren Halbwertszeiten entwickelt, sodass heute sieben Stoffe im deutschen und europäischen Markt zur Verfügung stehen: Losartan, Valsartan, Eprosartan, Irbesartan, Candesartan, Telmisartan und Olmesartan.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen geeignet sind.

Betrachtet man die Verordnungszahlen, so spielt diese Stoffgruppe in Deutschland bislang eine eher untergeordnete Rolle in der Pädiatrie. Eine retrospektive Studie untersuchte die Verordnungshäufigkeit in den Jahren 2005/2006 bei 6-17 Jahre alten Patienten mit primärer Hypertonie in fünf europäischen Ländern [5]. In Deutschland wurden 5,3% in dieser Population mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten behandelt. In den südeuropäischen Ländern Italien, Frankreich und Spanien war der Anteil wesentlich höher (35,7%, 30,9% und 28,1%). In Großbritannien spielten AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten in dieser Indikation bei Kindern hingegen gar keine Rolle.

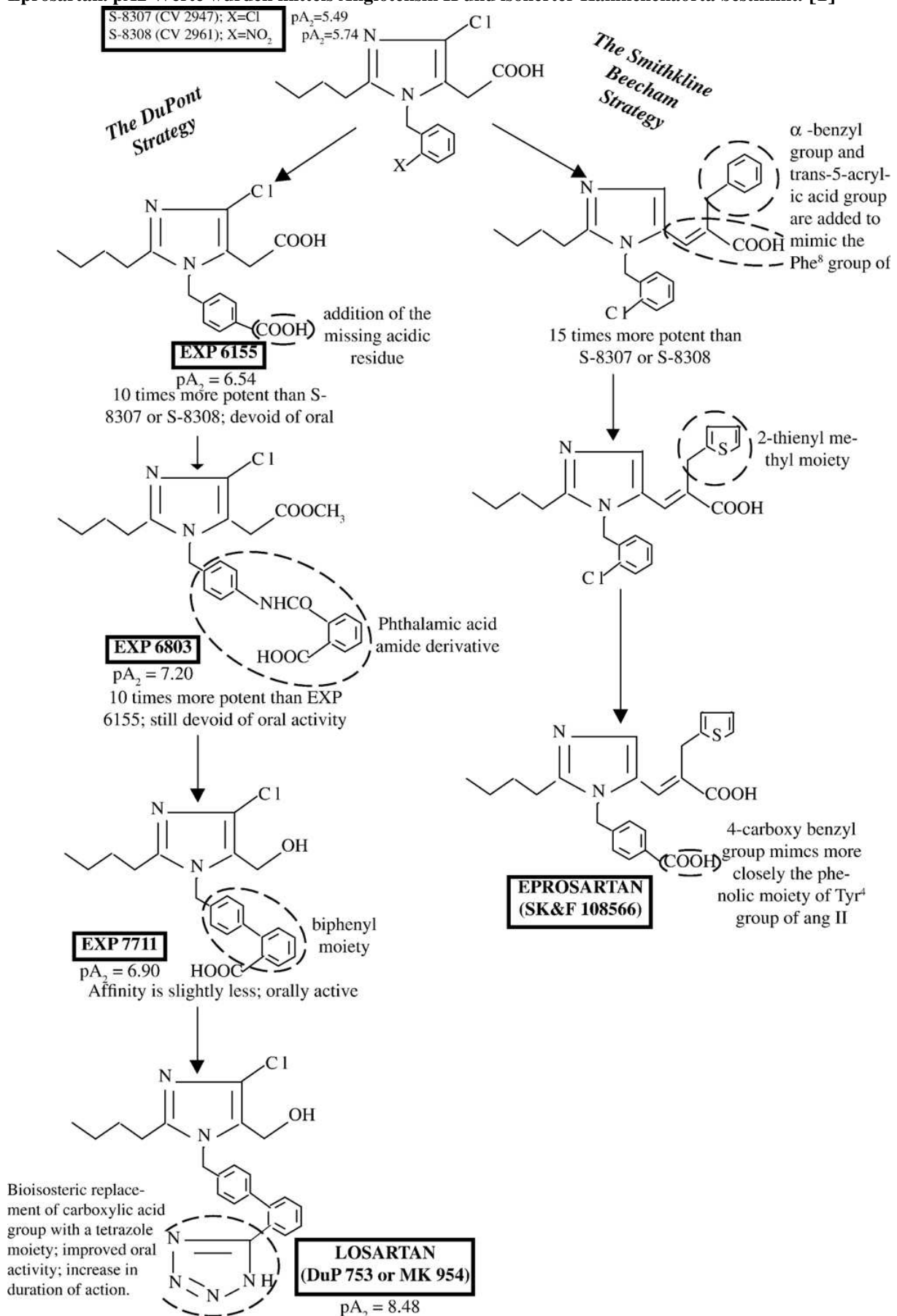
Auf Grund dieser sehr unterschiedlichen Anwendungspraxis und auf Grund der Tatsache, dass AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten in keinem europäischen Land derzeit für Kinder und Jugendliche eine Zulassung haben, ist die Frage nach der objektiven Wirksamkeit und Sicherheit dieser Stoffgruppe für die pädiatrische Population von großem Interesse.

Im ersten Teil dieser Arbeit wird das RAAS als Angriffspunkt für die AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten kurz beschrieben. Im Zweiten Teil wird dann die Stoffgruppe mit ihren Eigenschaften vorgestellt. Im dritten Teil geht es um die Frage nach der Wirksamkeit und Sicherheit der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern und Jugendlichen. Der aktuelle Wissensstand wird mit Hilfe einer „Systematischen Übersichtsarbeit“ (im englischsprachigen Raum „Systematic Review“) nach der Methodik der Cochrane Collaboration dargestellt.

Dieser Teil der Arbeit wurde 2009 in gekürzter Form in der Zeitschrift „Pediatric Nephrology“ vorveröffentlicht [6].

Da die „Systematische Übersichtsarbeit“ zeigt, dass viele wichtige Fragen noch unbeantwortet sind, beschäftigt sich der vierte Teil mit der Frage, welche Methoden in pädiatrischen Populationen zur Evidenz beitragen können. Da sich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) als Goldstandard oft genug in der Pädiatrie nicht anwenden lassen oder eine begrenzte Aussagekraft haben, ist die Entwicklung von alternativen Methoden erforderlich. Deshalb wird im fünften Teil ein Protokoll eines Registers für Kinder und Jugendliche mit präterminalen chronischen Nierenerkrankungen („NIKI-Register“) entwickelt, wobei der Meldebogen in einer Pilottestung evaluiert wird. Mit einem solchen Register könnte im Langzeit-Verlauf unter anderem die Frage beantwortet werden, welche Subgruppen von Kindern mit chronischen Nierenerkrankungen in welchem Umfang von der Anwendung der AT1-Rezeptorantagonisten profitieren könnten.

**Abbildung 1: Strukturelle Modifikationen von S-8307 und S-8308 zur Entwicklung von Losartan und Eprosartan. pA<sub>2</sub> Werte wurden mittels Angiotensin II und isolierter Kaninchenaorta bestimmt. [1]**





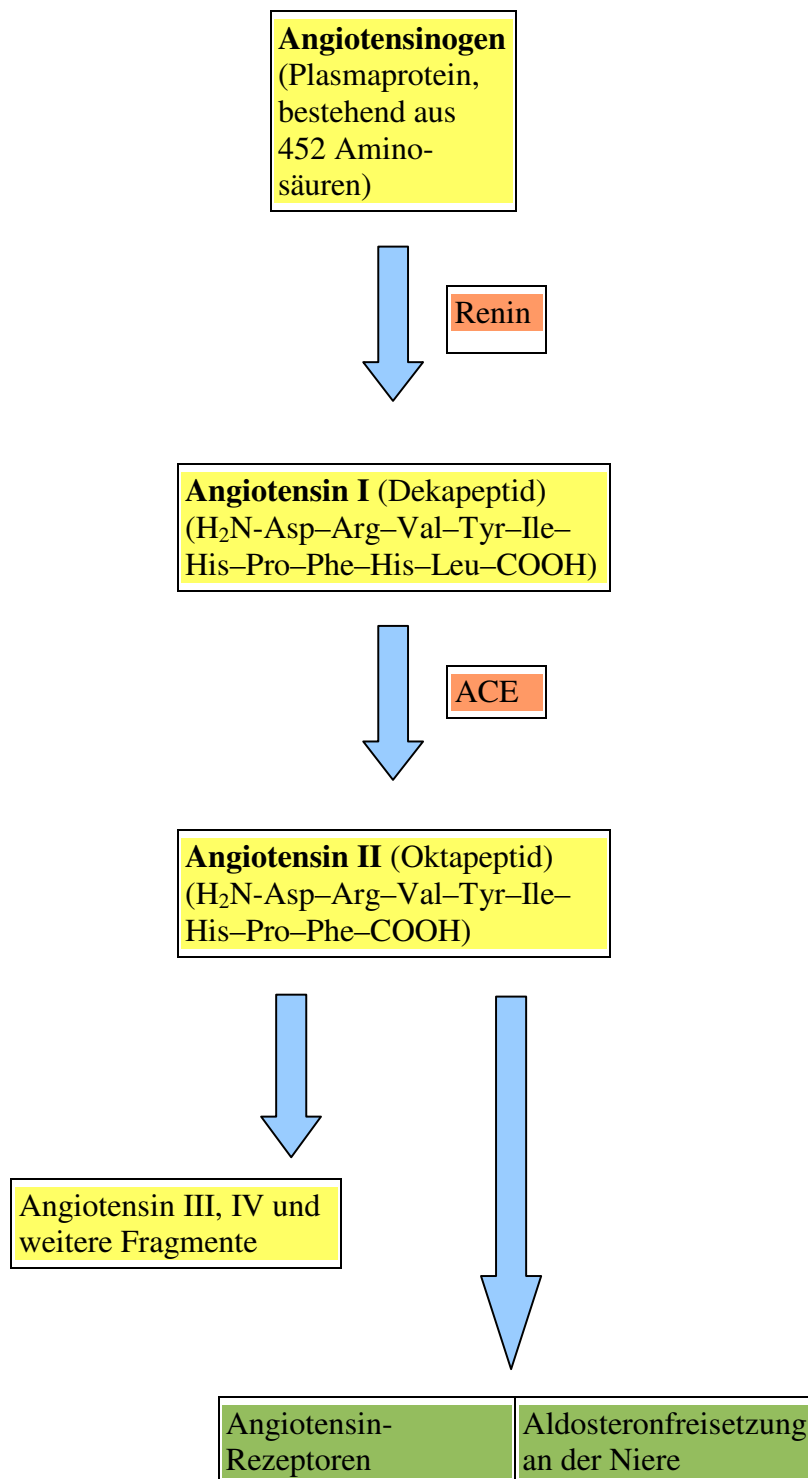
# **1. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS): Angriffspunkt der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten**

Die beiden Wissenschaftler Tigerstedt und Bergmann machten im Jahre 1898 die Entdeckung, dass durch Injektion eines Kaninchennierenextraktes eine Blutdrucksteigerung bei Kaninchen bewirkt werden kann [7]. Sie entdeckten Renin und es gelang ihnen, Angiotensinogen als Plasmaprotein zu identifizieren. Die Substanzen wurden von Ihnen erstmals als funktionelle Einheit beschrieben. Lange wurde das Dekapeptid Angiotensin I als Spaltprodukt von Angiotensinogen für die vasokonstriktorische Wirkung des Systems verantwortlich gemacht. Erst in den Fünfziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde das ACE (Angiotensin-Konversionsenzym) und die durch ACE vermittelte Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II (Oktapeptid) entdeckt.

## ***Die Komponenten des RAAS***

Renin spaltet von dem Plasmaglobulin Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin I ab. Von diesem wiederum wird durch ACE (Angiotensin-Konversionsenzym) ein Dipeptid abgespalten und es entsteht das Oktapeptid Angiotensin II. Angiotensin II löst zahlreiche physiologische Vorgänge aus, ist insbesondere ein starker Vasokonstriktor und beeinflusst damit den Blutdruck (Abbildung 2).

Abbildung 2: Die Komponenten des RAAS



### ***Charakterisierung der am RAAS beteiligten Proteine***

**Angiotensinogen** ist ein glykosyliertes  $\alpha$ 2-Plasmaglobulin. Es wird hauptsächlich in der Leber, in geringeren Mengen aber auch in Gehirn, Herz, Niere und anderen Organen gebildet. Es ist das einzige bekannte Substrat für Renin.

**Renin** gehört zur Gruppe der Aspartylproteasen und besitzt eine sehr hohe Substratspezifität gegenüber Angiotensinogen. Renin wird in der Niere in den Granula des juxtaglomerulären Apparats gebildet, gespeichert und von dort in den Blutkreislauf sezerniert, wobei mengenmäßig die Vorstufe Prorenin überwiegt: mehr als 80 % des im Blutkreislaufs zirkulierenden Renins liegt als Prorenin vor. Die Freisetzung von Renin wird von zahlreichen Mechanismen reguliert. Angiotensin II hemmt beispielsweise die Reninfreisetzung.

**ACE (Angiotensin-Konversionsenzym)** ist eine Dipeptidylcarboxypeptidase. Es spaltet ein Histidyl-Leucin-Dipeptid von Angiotensin I ab, wodurch Angiotensin II entsteht. Allerdings hat ACE keine Spezifität für diesen Vorgang, sondern kann auch Bradykinine, Enkephaline und andere Substanzen abbauen. ACE findet sich überwiegend im Gefäßendothel, tritt aber auch in zahlreichen anderen Organen wie Nieren, Herz, Gehirn und den Fortpflanzungsorganen auf.

Es ist ein Ektoenzym mit zwei aktiven Katalysepunkten.

**Angiotensin I** ist ein Dekapeptid, das aus Angiotensinogen durch Abspaltung entsteht. Bei **Angiotensin II** handelt es sich um das um zwei Aminosäuren kürzere Oktapeptid. Es wird außer durch ACE auch noch auf anderen Wegen im Körper gebildet, wie zum Beispiel durch eine Chymase im Herzen und in der Gefäßwand oder durch diverse andere Proteasen. Die Wirkungen der **Angiotensin-Fragmente** sind bisher nur unvollständig untersucht. Zum Beispiel scheint das Hexapeptid Angiotensin IV einen Einfluss auf die Gerinnung zu haben. Die Bedeutung ist unklar.

## ***Die Angiotensin-II-Rezeptoren***

Je nach Affinität für verschiedene Liganden unterscheidet man AT<sub>1</sub>-Rezeptoren und AT<sub>2</sub>-Rezeptoren. Es gibt Hinweise auf weitere Subtypen AT<sub>1a</sub>- und AT<sub>1b</sub>-Rezeptoren bei Mäusen und Ratten. Beim Menschen scheint diese Unterscheidung nicht relevant zu sein. Die AT<sub>1</sub>-Rezeptoren und AT<sub>2</sub>-Rezeptoren unterscheiden sich sowohl hinsichtlich ihrer Lokalisation als auch ihrer Funktion.

## ***Lokalisation der Angiotensin-II-Rezeptoren***

Die AT<sub>1</sub>-Rezeptoren sind primär in adulten Geweben lokalisiert, so in den Blutgefäßen, dem Herzen, der Niere, Nebenniere und Leber, aber auch in Gehirn und Uterus.

Die AT<sub>2</sub>-Rezeptoren scheinen eine große Bedeutung im fetalen Gewebe zu haben. Postnatal nimmt ihre Dichte innerhalb weniger Wochen ab. Aber auch in adulten Geweben spielen sie eine Rolle, deren Bedeutung noch weiterer Nachforschungen bedarf. Sie sind zu finden im Uterus und den Eierstöcken, im Gehirn, der Nebenniere, aber auch im Myokard und den Blutgefäßen.

## ***Funktion der Angiotensin-II-Rezeptoren***

An den AT<sub>1</sub>-Rezeptoren werden durch Andocken von Angiotensin II zahlreiche physiologische Reaktionen ausgelöst. So kommt es an den Blutgefäßen zu einer starken

Vasokonstriktion und damit zu einer Blutdrucksteigerung. An der Niere kommt es zu einer verstärkten Aldosteron-Freisetzung, in deren Folge vermehrt Natrium und damit auch Wasser rückresorbiert werden.

Über die AT<sub>1</sub>-Rezeptoren wird außerdem eine verstärkte Proliferation glatter Muskelzellen ausgelöst, was auf ein proatherogenes Potential hinweist. Auch für die Entstehung einer Myokardhypertrophie spielt die über AT<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelte Angiotensin II-Wirkung eine Rolle. Zusätzlich kommt es zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems.

Die AT<sub>2</sub>- Rezeptoren sind im fetalen Gewebe bedeutsam für Entwicklung und Differenzierung. Im adulten Gewebe ist ihre Funktion noch nicht so gut untersucht. Es gibt Hinweise darauf, dass sie unter den Bedingungen einer Gewebeverletzung, z.B. nach Myokardinfarkt, verstärkt exprimiert werden. Hier könnte durch AT<sub>2</sub>- Rezeptoren ein positiver Einfluss auf die Geweberegeneration vermittelt werden. Im Gefäßendothel könnte Angiotensin II über die AT<sub>2</sub>- Rezeptoren der Neointima-Bildung und damit der Atherogenese entgegenwirken.

Insgesamt scheinen die AT<sub>2</sub>- Rezeptoren gegenteilige Effekte zu den AT<sub>1</sub>-Rezeptoren zu bewirken.

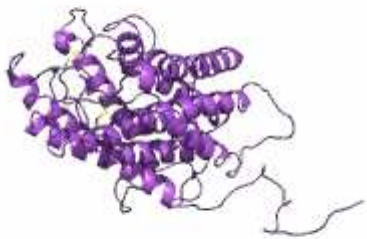
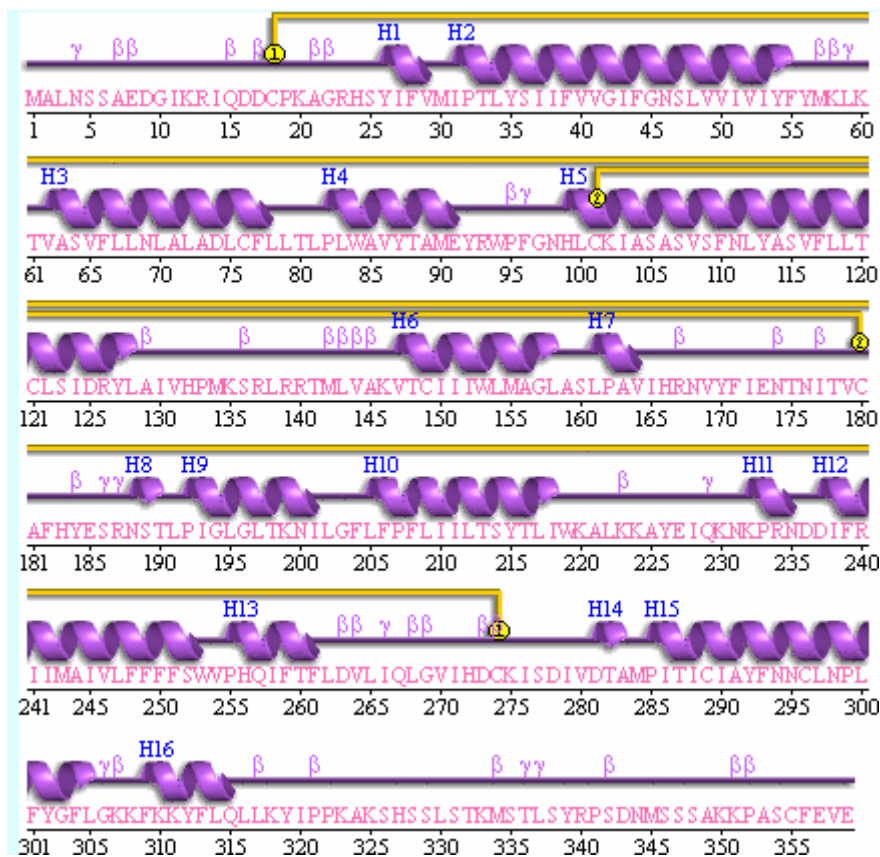
### ***Struktur der Angiotensin-II-Rezeptoren***

Der AT<sub>1</sub>-Rezeptor ist aus 359 Aminosäuren aufgebaut und gehören zur großen Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, d.h. ein Andocken von Angiotensin II an den Rezeptor führt zur Freisetzung einer Untereinheit des G-Proteins, durch die dann wiederum weitere biochemische Prozesse ausgelöst werden. Die AT<sub>1</sub>-Rezeptoren sind so strukturiert, dass sie sieben membranüberspannende Domänen und mehrere extra- und intrazelluläre Helices aufweisen (Abbildung 3).

Über die Struktur der AT<sub>2</sub>- Rezeptoren ist nicht so viel bekannt. Fest steht, dass auch sie sieben membranüberspannende Domänen besitzen, allerdings ist die Signalübertragung sehr wahrscheinlich nicht an G-Protein gekoppelt.

### Abbildung 3: Sekundär- und Tertiärstruktur des AT<sub>1</sub>-Rezeptors

(European Bioinformatics Institute [www.ebi.ac.uk](http://www.ebi.ac.uk))



### Signalübertragungsmechanismus des AT<sub>1</sub>-Rezeptors

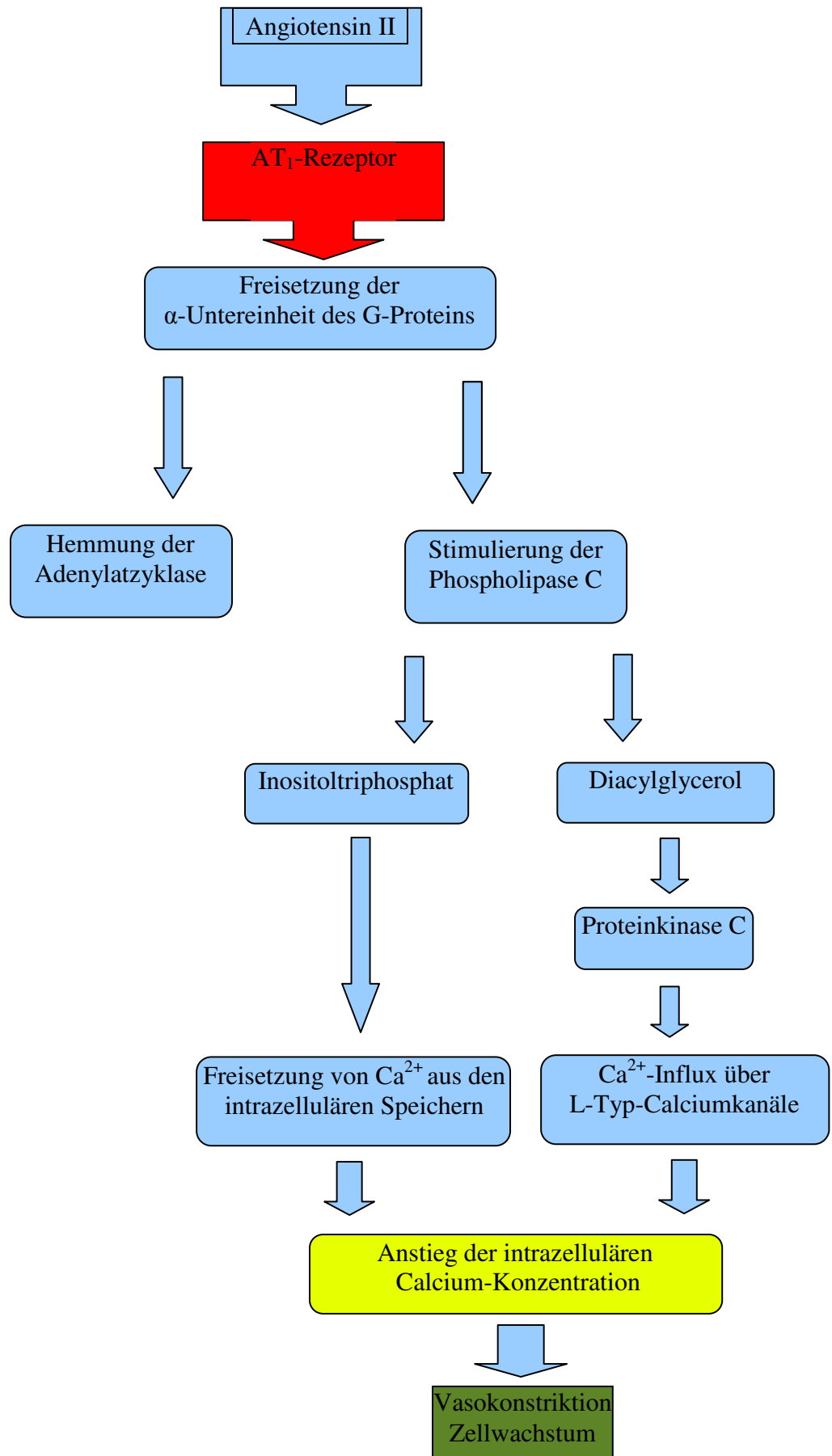
Auf biochemischer Ebene spielen zahlreiche Stoffe für die Vermittlung der Angiotensin II-Wirkung eine Rolle.

Ein Andocken von Angiotensin II am AT<sub>1</sub>-Rezeptor bewirkt die Abspaltung der α-Untereinheit vom G-Protein. Diese hemmt einerseits Adenylatzyklase und stimuliert andererseits Phospholipase C, welche die Produktion von Inositoltriphosphat und Diacylglycerol fördert. Inositoltriphosphat führt zur Freisetzung von Calciumionen aus den

intrazellulären Speichern, und Diacylglycerol stimuliert über Proteinkinase C den Calciuminflux über L-Typ-Calciumkanäle. Beide Mechanismen führen insgesamt zu einem Anstieg der intrazellulären Calciumionen- Konzentration, welche dann letztlich die Vasokonstriktion auslöst.

Darüber hinaus wird durch Proteinkinase C und die erhöhten Calciumspiegel die Expression diverser Transkriptionsfaktoren gefördert, wodurch in der Folge verschiedene Wachstumsfaktoren produziert werden. Diese verstärken das Zellwachstum der glatten Gefäßmuskelzellen, der Fibroblasten, der Kardiomyozyten und vieler anderer Zellen. Neben diesen Mechanismen sind noch weitere bekannt, die hier nicht näher erläutert werden sollen (Abbildung 4).

Abbildung 4: Die Wirkung von Angiotensin II am AT<sub>1</sub>-Rezeptor



## ***Physiologische Folgen der Stimulation der AT-Rezeptoren (AT<sub>1</sub> und AT<sub>2</sub>)***

Eine Stimulation des AT<sub>1</sub>-Rezeptors löst zahlreiche physiologische und pathophysiologische Vorgänge aus, die sich auf viele Organe, wie Herz, Gehirn, Nieren, Nebennieren, Blutgefäße und andere auswirken (Tabelle 1).

Die Wirkungen am AT<sub>1</sub>- Rezeptor sind offensichtlich teilweise gegensätzlich zu denen am AT<sub>2</sub>- Rezeptor. Vermutlich vermittelt der AT<sub>2</sub>- Rezeptor antiproliferative Effekte und kann damit einer Gefäßhypertrophie entgegen wirken. Die Expression des AT<sub>2</sub>- Rezeptors scheint zumindest teilweise eine Reaktion auf Gewebeverletzungen, wie z.B. bei einem Herzinfarkt, zu sein. Hier werden aber auch proliferationsfördernde Mechanismen diskutiert, sodass die bisherigen Erkenntnisse als unvollständig zu betrachten sind [8]

Die Wirkungen von Angiotensin II sind insgesamt so komplex, dass noch nicht alle Effekte aufgeklärt sind.

**Tabelle 1: physiologische Auswirkungen der Stimulation des AT<sub>1</sub>-Rezeptors**

<i>Organ</i>	<i>Wirkung</i>
Gefäße	Vasokonstriktion und Hypertonie Endothelproliferation und Hypertrophie der Gefäßwand Atherogenese
Niere	Direkte Natriumretention und Wasserreabsorption Steuerung der glomerulären Hämodynamik
Nebenniere	Aldosteron-Freisetzung und Natriumretention Freisetzung von Katecholaminen
Sympa- thikus	Aktivierung
Herz	Linksherzhypertrophie eventuell Beteiligung bei der Entstehung von Arrhythmien
Gehirn	Beeinflussung diverser hypophysärer Hormonsysteme zentrale Osmoregulation

## ***Medikamente mit Wirkung auf das RAAS-System***

Für vier verschiedene Angriffspunkte am RAAS stehen zurzeit Medikamente zur Verfügung.  
**Spironolacton** ist ein direkter Aldosteron-Antagonist.

**ACE-Hemmer** sind - nach Spironolacton - die seit längstem in die Therapie eingeführten Arzneistoffe mit Wirkung auf das RAAS. Da ACE ein unspezifisches Enzym ist, das neben Angiotensin I auch noch zahlreiche andere Peptide, unter anderem Bradykinine, spalten kann, kann es unter ACE-Hemmer-Therapie zur Bradykinin-Anreicherung kommen. Diese führt bei einem nicht unerheblichen Anteil der Patienten zu einem Reizhusten, der bei bis zu 8% der ACE-Hemmer-Anwender zum Therapieabbruch führt [7].



Die **AT<sub>1</sub>-Antagonisten** sind seit Mitte der neunziger Jahre im Einsatz und zeigen den ACE-Hemmern vergleichbare klinische Wirkungen, allerdings bei besserer Verträglichkeit. Insbesondere der störende Reizhusten tritt hier nicht auf. Seit September 2007 ist der erste **Renin-Antagonist** Aliskiren auf dem Markt [9].

## 2. Die Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonisten und ihre Eigenschaften

Mit Losartan wurde 1995 der erste Vertreter der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten in Deutschland zugelassen. Es folgten sechs weitere Substanzen, deren letzte im Jahre 2002 das Olmesartan war.

Im Folgenden werden die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der sieben Arzneistoffe dargestellt.

### *Chemische Struktur der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten*

Die Vorläufer der heute verwendeten AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten hatten – genauso wie der endogene Ligand Angiotensin II – eine peptidische Struktur. Damit waren sie für eine perorale Applikation ungeeignet. Erst die Entwicklung von nicht peptidischen AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten machte diese Stoffgruppe therapeutisch nutzbar.

Bis auf Eprosartan und Telmisartan haben alle AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten eine Biphenyl-Tetrazolstruktur im Molekül, die vermutlich für die den AT<sub>1</sub>-Rezeptor blockierende Wirkung verantwortlich ist. Die Tetrazolstruktur hat einen sauren Charakter, der für die Affinität der Substanz am Rezeptor wichtig ist. Bei den AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten ohne Tetrazol-Substituent wird diese Funktion von Carboxylatresten übernommen (Telmisartan und Eprosartan).

Telmisartan (Abbildung 10) weist eine Biphenylstruktur mit einer Carboxylgruppe und zwei Benzimidazol-Strukturen auf. Eprosartan (Abbildung 7) ist ein Imidazol-5-acrylsäurederivat. Valsartan (Abbildung 6) ist der einzige Vertreter mit nur einer heterozyklischen Struktur im Molekül, alle anderen besitzen zwei heterozyklische Strukturen.

Irbesartan (Abbildung 8) hat mit einer aliphatischen und einer zyklischen Kohlenwasserstoffkette im Molekül die höchste Lipophilie und damit auch die höchste Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation [7].

Abbildung 5: Losartan (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

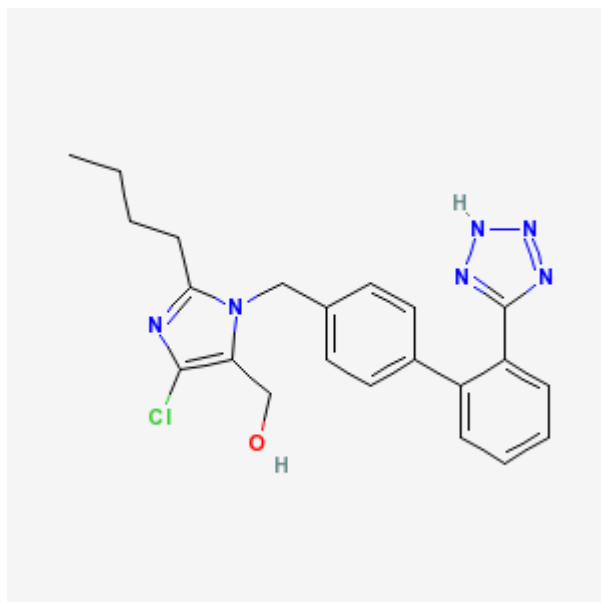


Abbildung 6: Valsartan (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

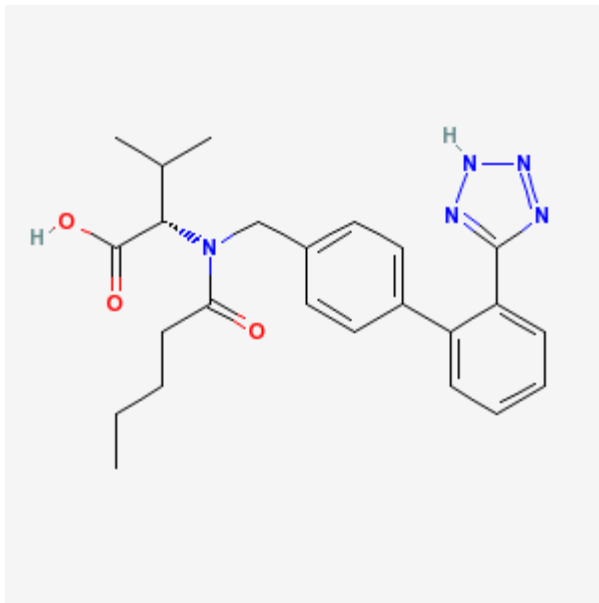


Abbildung 7: Eprosartan (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

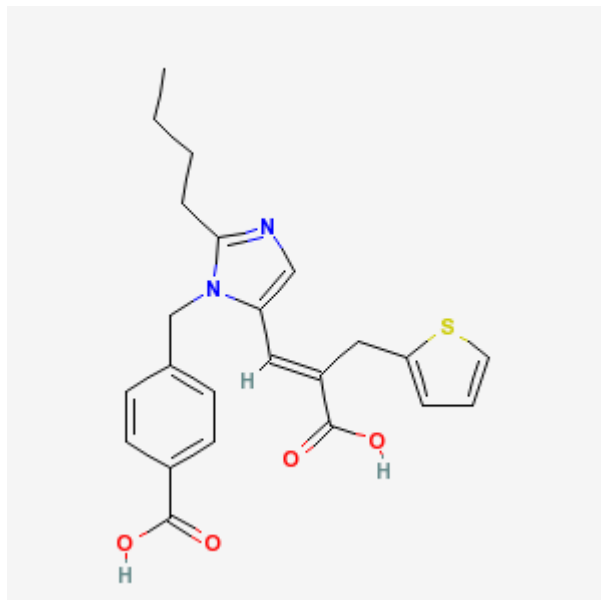


Abbildung 8: Irbesartan (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

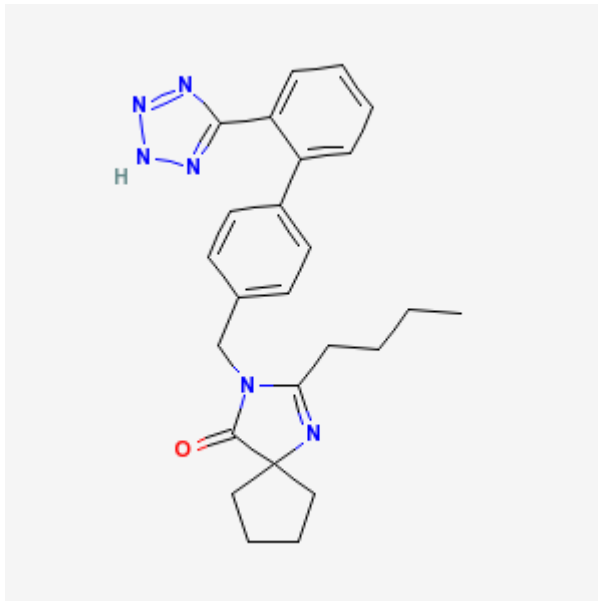


Abbildung 9: Candesartan (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

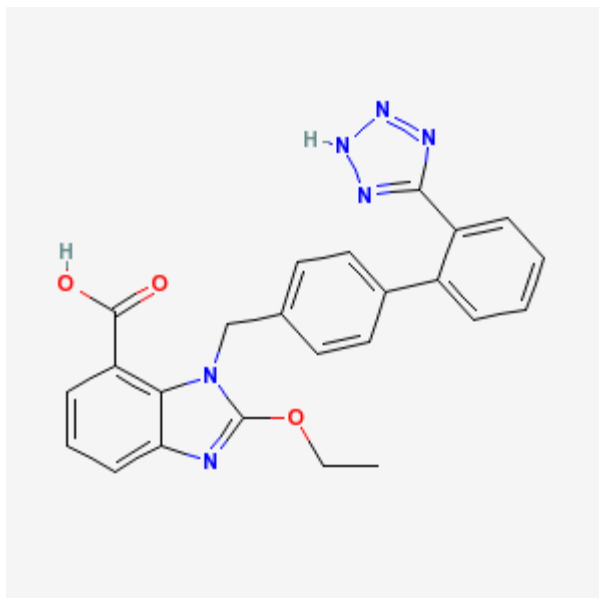


Abbildung 10: Telmisartan (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

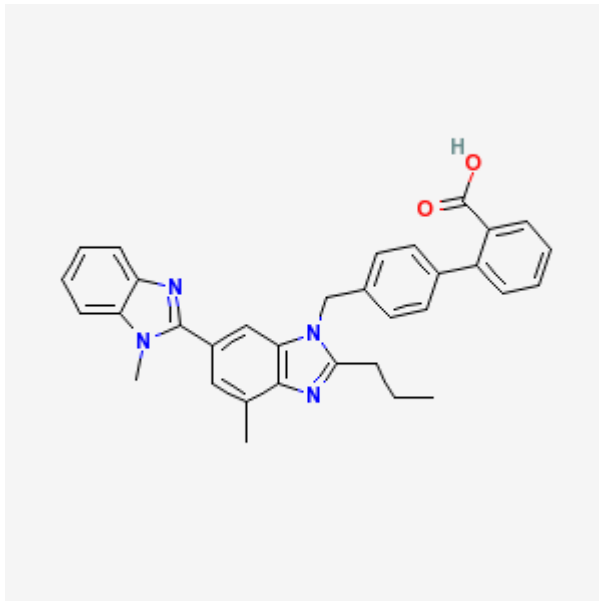
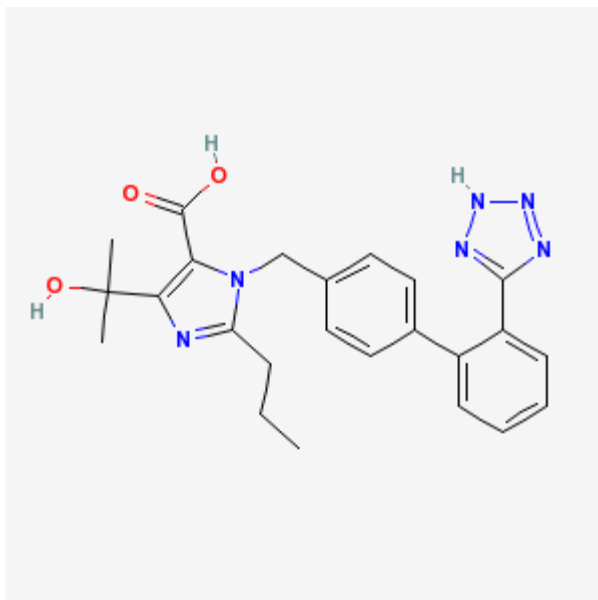


Abbildung 11: Olmesartan (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)



## ***Fertigarzneimittel [10-20]***

Alle AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten besitzen eine Zulassung für die Indikation Essentielle Hypertonie. Einige von ihnen (Losartan, Valsartan und Candesartan) haben die Zulassung für Chronische Herzinsuffizienz, sofern ACE-Hemmer nicht angewendet werden können. Losartan und Irbesartan sind darüber hinaus zugelassen für die Therapie der Diabetischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes mellitus. Für Losartan wurde Mitte 2009 die Zulassung erweitert um die Indikation Primärprophylaxe des Schlaganfalls bei Hypertonikern mit EKG-dokumentierter LVH (linksventrikuläre Hypertrophie). Wegen der additiven Wirkung und der guten Verträglichkeit mit Hydrochlorothiazid gibt es fast alle Wirkstoffe auch in fixer Kombination mit 12,5 mg bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid im Handel. Seit kurzem gibt es auch eine fixe Kombination aus Valsartan und Amlodipin mit oder ohne Hydrochlorothiazid (HCTZ) (Tabelle 2).  
Keines der verfügbaren Fertigarzneimittel ist derzeit in Deutschland oder Europa für Kinder zugelassen.

**Tabelle 2: Auswahl handelsüblicher AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten und ihre Kombinationen  
(Quelle: ABDA Lauertaxe)**

**Abkürzungen: HCTZ = Hydrochlorothiazid**

<i>Wirkstoffe</i>	<i>Fertigarzneimittel</i>	<i>Stärken (in mg)</i>	<i>Hersteller</i>	<i>Jahr der Markteinführung</i>
Losartan	Lorzaar Start	12,5	MSD	1995
	Lorzaar Protect	50, 100		1997
	Lorzaar Plus	50 + 12,5 HCTZ		
	Lorzaar Plus forte	100 + 12,5 HCTZ		
Valsartan	Diovan	40, 80, 160, 320	Novartis Pharma	1997
	CoDiovan 80/12,5	80 + 12,5 HCTZ		2007
	Exforge	80, 160 + 5 Amlodipin		
	Dafiro HCT	160, 300 + 12,5/25 HCTZ + 5/10 Amlodipin	UCB Pharma (seit 2006 Schwarz- Pharma)	2009
	Provas	40, 80, 160, 320		2005
	Provas 80 comp	80 + 12,5 HCTZ		
	Provas 160 maxx	160 + 25 HCTZ		
Eprosartan	Teveten Mono 600	600	Solvay Arzneimittel	1997
	Teveten Plus	600 + 12,5 HCTZ	Trommsdorff	2004
	Emestar Mono 600	600		
	Emestar Plus	600 + 12,5 HCTZ		
Irbesartan	Aprovel	75, 150, 300	Sanofi Aventis	1997
	CoAprovel	150 + 12,5 HCTZ	Bristol-Myers Squibb	1997
	Karvea	75, 150, 300		
	Karvezide 150/12,5	150 + 12,5 HCTZ		
Candesartan- Cilexetil	Blopress	4, 8, 16, 32	Takeda Pharma	1997
	Blopress16 Plus12,5	16 + 12,5 HCTZ	Astra Zeneca	1997
	Atacand	4, 8, 16		
	Atacand Protect	32		
	Atacand Plus 16/12,5	16 + 12,5 HCTZ		
Telmisartan	Micardis	20, 40, 80	Boehringer Ingelheim	1999
	Micardis Plus 40/12,5	40 + 12,5 HCTZ		
Olmesartan- Medoxomil	Votum	10, 20, 40	Berlin-Chemie	2002
	Votum plus 20/12,5	20 + 12,5 HCTZ	Menarini Daisy	2002
	Votum Plus 20/25	20 + 25 HCTZ		
	Olmotec	10, 20, 40		
	Olmotec Plus 20/12,5	20 + 12,5 HCTZ		
	Olmotec Plus 20/25	20 + 25 HCTZ		

## ***Wirkformen der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten***

Unter den zurzeit verfügbaren Substanzen der Stoffgruppe liegen drei als Prodrug vor, alle anderen können in ihrer aktiven Form appliziert werden (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Die aktiven Metaboliten der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten**

<i>Wirkstoffe</i>	<i>Aktiver Metabolit</i>	<i>Entstehung des aktiven Metaboliten</i>
Losartan	E 3174 (Carboxylsäure-Metabolit von Losartan)	Bei der Leberpassage entsteht durch First-Pass-Metabolisierung durch Oxidation der Hydroxy-Gruppe der aktive Metabolit.
Candesartan-Cilexetil	Candesartan	Während der Resorption aus dem Gastro-Intestinaltrakt erfolgt rasche Spaltung durch Esterasen in der Darmmukosa und im Pfortaderblut.
Olmesartan-Medoxomil	Olmesartan	Während der Resorption aus dem Gastro-Intestinaltrakt erfolgt rasche Spaltung durch Esterasen in der Darmmukosa und im Pfortaderblut.

Der aktive Metabolit von Losartan ist 10 – 40 mal wirksamer als Losartan selbst. Damit ist E 3174 hauptverantwortlich für die Wirksamkeit.

## ***Bindung der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten an den Angiotensinrezeptoren***

Die AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten binden hochselektiv an den AT<sub>1</sub>-Rezeptor. Die Affinität zum AT<sub>1</sub>-Rezeptor ist bei allen Wirkstoffen um den Faktor 3.000 bis 35.000 höher als die Affinität zum AT<sub>2</sub>-Rezeptor, sodass in therapeutischen Dosen praktisch nur die AT<sub>1</sub>-Rezeptoren blockiert werden.

Die IC<sub>50</sub> (inhibitorische Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Rezeptorwirkung) ist für alle AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten sehr niedrig (im Bereich von 1,5 bis 10 nM/l), was für eine insgesamt hohe Affinität spricht.

Die AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten binden kompetitiv oder nicht kompetitiv am Rezeptor, wobei besonders die neueren Stoffe Candesartan, Telmisartan und Olmesartan, aber auch Irbesartan und E-3174 eine sehr hohe Affinität zum Rezeptor besitzen und sich durch eine langsame Dissoziation vom Rezeptor auszeichnen. Auch hohe Konzentrationen des endogenen Liganden Angiotensin II vermögen es nicht, die Substanzen vom Rezeptor zu verdrängen, sodass man hier von einem „insurmountable antagonism“ (nicht überwindbarer Antagonismus) spricht. Die lange Wirkdauer der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten hängt wohl mit dieser Eigenschaft zusammen [7].

Alle AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten besitzen **keine** agonistische Wirkung am Rezeptor.

Eine Blockierung oder Aktivierung anderer Rezeptoren oder Ionenkanäle ist bisher wenig untersucht. Für Telmisartan konnte gezeigt werden, dass es ein PPAR- $\gamma$ -Agonist (peroxisome proliferator activated receptor gamma) ist. Dies könnte die positiven Effekte bei Typ-2-



Diabetes mellitus erklären [1]. Außerdem gibt es Hinweise auf TGF-beta (transforming growth factor beta) inhibierende Eigenschaften [21].

## ***Wirkungsmechanismus***

Die AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten hemmen alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II am AT<sub>1</sub>-Rezeptor (Tabelle 4), unabhängig von dessen Weg der Entstehung.

**Tabelle 4: Angiotensin II- Wirkungen am AT<sub>1</sub>-Rezeptor**

<i>Die wichtigsten Angiotensin II-Wirkungen am AT<sub>1</sub>-Rezeptor</i>
Vasokonstriktion
Aldosteron-Freisetzung, somit Natrium- und Wasserretention
Kardiale und vaskuläre Hypertrophie
Kardiale Kontraktilität
Renaler Blutfluss
Einfluss auf glomeruläre Filtration

Weil die negative Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninbildung wegfällt, steigt die Plasminogenaktivität und in Folge auch die Plasmakonzentration von Angiotensin II. Trotz dieses Anstiegs bleiben die Wirkungen erhalten, was auf eine effektive Rezeptorblockade zurückzuführen ist.

Eventuell vermitteln die erhöhten Angiotensinspiegel über AT<sub>2</sub>-Rezeptoren sogar eine protektive Wirkung.

Die Bildung und Freisetzung von Aldosteron wird verringert und damit vermehrt Natrium und Wasser ausgeschieden.

Der genaue Mechanismus der Wirkung von Angiotensin II an den AT-Rezeptoren wurde in Kapitel 1 (Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS): Angriffspunkt der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten ) ausführlich dargestellt.

## ***Klinische Wirkungen***

Die AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bewirken eine langanhaltende Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Generell ist eine einmal tägliche Gabe ausreichend für eine gleichmäßige Wirkung über 24 Stunden. Dabei wird die Herzfrequenz nicht nennenswert beeinflusst.

Beim Absetzen der Substanzen kommt es nicht zu einem abrupten Blutdruckanstieg (Rebound), was die Anwendung auch bei schlechterer Compliance sicherer macht.

An der Niere bewirken die AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten eine Natriurese und Diurese.

Für einige der Substanzen ist nachgewiesen, dass sie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine manifeste Proteinurie vermindern und das Fortschreiten einer Nephropathie verzögern, somit also nierenprotektiv wirken. Auch bei Herzinsuffizienz sind AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten

wirksam durch die Senkung des systemischen Gefäßwiderstandes und des pulmonalen kapillaren Drucks. Dies wirkt - zusammen mit der durch gesenkte Aldosteronspiegel erhöhten Natriurese und Diurese- Vor- und Nachlast-senkend und führt zu einer Verbesserung der Herzfunktion.

Eine linksventrikuläre Hypertrophie, die fast immer im Verlaufe einer Herzinsuffizienz auftritt, wird durch AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten gebessert.

Durch die AT<sub>1</sub>-Blockade wird auch die Proteinsynthese, Zellproliferation und Migration glatter Muskelzellen gehemmt. Dies führt zu der Hypothese, dass die Stoffgruppe in der Lage ist, hypertrophische Reaktionen der Gefäßwand bei Hypertonie zu mildern und somit vor atherosklerotischen Prozessen zu schützen. Insgesamt ist die Protektion von Herz, Gefäßen und Nieren ein interessanter Aspekt, der durch Klinische Studien weiter untersucht werden sollte.

Fettstoffwechsel und Glucosestoffwechsel werden nicht negativ beeinflusst.

Tabelle 5 zeigt die wichtigsten bestehenden Zulassungen.

**Tabelle 5: Die wichtigsten Indikationen und Dosierungen der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten (www.fachinfoservice.de)**

<i>Wirkstoffe</i>	<i>Indikation Hypertonie Tagesdosis/mg 1 x täglich</i>	<i>Indikation Herzinsuffizienz Tagesdosis/mg</i>	<i>Indikation Diabetische Nierenerkrankung Tagesdosis/mg</i>
Losartan	50 (100)	Initial 12,5 schrittweise steigern bis 50 (100)	50 (100)
Valsartan	80 (160)	Initial 2x 40 schrittweise steigern bis 2 x 160	-
Eprosartan	600	-	-
Irbesartan	150 (300)	-	Initial 150 Erhaltungsdosis 300
Candesartan	8 (16,32)	Initial 4 schrittweise steigern bis 32	-
Telmisartan	(20) 40 (80)	-	-
Olmesartan	10 20 (40)	-	-

Valsartan besitzt als zusätzliche Indikation „nach einem vor kurzem (12 Stunden bis 10 Tage) aufgetretenen Myokardinfarkt“ und wird dann initial mit 2 x 20 mg dosiert und innerhalb von 3 Monaten stufenweise bis 2 x 160 mg gesteigert. Außerdem ist Losartan seit 2009 auch zur Primärprophylaxe des Schlaganfalls bei Patienten mit LVH (linksventrikuläre Hypertrophie) zugelassen.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind die Präparate dieser Stoffgruppe bei der Herzinsuffizienz als Reservetherapeutika zu verstehen („...wenn die Behandlung mit einem ACE-Hemmer wegen Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist...“). Generell kann eine Ausgangsdosis bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung bis zu den in Klammern stehenden Werten gesteigert werden.

Bei Herzinsuffizienz und Diabetischer Nierenerkrankung wird einschleichend dosiert, um eine zu starke Blutdrucksenkung zu vermeiden.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich, lediglich für Irbesartan empfiehlt der Hersteller bei Personen über 75 Jahren eine Anfangsdosis von 75 mg in Erwägung zu ziehen.

Ein eventuell bestehender Natrium- und/oder Volumenmangel (z.B. durch eine Therapie mit Diuretika oder Durchfälle bedingt) soll vor Beginn der Therapie mit AT<sub>1</sub>-

Rezeptorantagonisten ausgeglichen werden, da es sonst in seltenen Fällen zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann.

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe sind AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten weniger wirksam.

Dies ist vermutlich auf das häufigere Vorkommen eines Niedrig-Renin-Status bei der schwarzen Bevölkerung zurückzuführen.

Die Einnahme aller AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen (siehe Pharmakokinetik).

Die Zeitspanne bis zum Erreichen des maximalen antihypertensiven Effektes wird für die einzelnen Substanzen in den Fachinformationen angegeben (Tabelle 6). Dabei ist zu beachten, dass der Hauptanteil der blutdrucksenkenden Wirkung aber in der Regel schon deutlich vor der angegebenen Zeitspanne erreicht wird. Bei der Beurteilung des Erfolges und der Entscheidung, ob eine weitere Dosissteigerung im Einzelfall nötig ist, sollten die Zeitangaben aber berücksichtigt werden.

**Tabelle 6: Zeitspanne bis zum Auftreten des maximalen antihypertensiven Effektes der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten**

<i>Wirkstoffe</i>	<i>Maximaler antihypertensiver Effekt nach Therapiebeginn in Wochen</i>
Losartan	3 - 6
Valsartan	2 - 4
Eprosartan	2 - 3
Irbesartan	4 - 6
Candesartan	4
Telmisartan	4 - 8
Olmesartan	8

## **Kontraindikationen**

Wie bei allen Pharmakotherapien ist der Einsatz bei **Überempfindlichkeit** gegen den Wirkstoff oder einen anderen Inhaltsstoff kontraindiziert.

**Schwangerschaft und Stillzeit** zählen zu den Kontraindikationen (näheres siehe unten), ebenso wie eine **schwere Leberinsuffizienz**. In diesen Fällen fehlen klinische Erfahrungen.

Für Candesartan und Valsartan ist **Cholestase**, für Olmesartan und Telmisartan ist **Gallenwegsobstruktion** und für Valsartan ist eine **schwere Niereninsuffizienz** (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) zusätzlich als Kontraindikation angegeben. Inwieweit sich diese Empfehlungen durch die pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanzen begründen lassen, wird unter „Pharmakokinetik“ diskutiert.

## ***Vorsichtsmaßnahmen in besonderen Fällen***

Für einige Patienten sind bei der Anwendung von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten besondere Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise zu beachten.

Bei **leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion** wird für Valsartan, Candesartan und Telmisartan eine verringerte Anfangs- bzw. eine verringerte Maximaldosis vorgeschlagen.

Losartan und Irbesartan können bei leichter oder mäßiger Funktionseinschränkung der Leber in der normalen Dosierung gegeben werden.

Die Behandlung mit Olmesartan wird mangels Erfahrung bei leberinsuffizienten Patienten nicht empfohlen.

Auch für Eprosartan sind die Erfahrungen bei Leberinsuffizienz noch begrenzt, der Hersteller rät aber - außer bei der schweren Form - nicht generell von einer Anwendung ab.

Bei Patienten mit Verdacht auf **Volumenmangel** sollte am Anfang vorsichtig dosiert werden. Je nach Ursache des Volumenmangels kann dieser auch zunächst kompensiert werden, z.B. durch Reduktion der Diuretika-Dosis oder durch Gabe von Elektrolytlösungen bei Erbrechen und/oder Durchfall.

Bei Patienten mit **eingeschränkter Nierenfunktion** ist Irbesartan die einzige Substanz, die aufgrund ihres günstigen pharmakokinetischen Profils ohne Einschränkung bei allen Schweregraden der Niereninsuffizienz gegeben werden kann. Bei leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion können Valsartan, Eprosartan und Telmisartan ohne Dosisanpassung gegeben werden. Für die anderen Substanzen der Stoffgruppe gibt es Empfehlungen für eine Dosisanpassung abhängig vom Schweregrad der Niereninsuffizienz (Tabelle 7). Eine Kontrolle der Serumkalium- und der Kreatininspiegel ist in jedem Fall (auch bei Irbesartan) empfehlenswert.

**Tabelle 7: Dosierung der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Niereninsuffizienz**  
**KC = Kreatinin-Clearance**

<i>Wirkstoffe</i>	<i>Dosierungsempfehlung bei Niereninsuffizienz</i>
Losartan	Keine Dosisempfehlungen vorliegend
Valsartan	KC > 10 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich KC < 10 ml/min: Kontraindikation
Eprosartan	KC > 30 ml/min: keine Dosisanpassung erforderlich, KC < 30 ml/min: Vorsicht geboten!
Irbesartan	Keine Dosisanpassung erforderlich (unter Hämodialyse: eventuell Anfangsdosis 75 mg)
Candesartan	Eingeschränkte Nierenfunktion: Anfangsdosis 4 mg sehr schwere Einschränkung und KC < 15 ml/min: keine Erfahrungen
Telmisartan	Leicht bis mäßige Einschränkung: keine Dosisanpassung erforderlich starke Einschränkung: geringere Anfangsdosis von 20 mg empfohlen
Olmesartan	KC 20 bis 60 ml/min: 20 mg/die KC < 20 ml/min: keine Empfehlung mangels Erfahrung

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion hauptsächlich von der Aktivität des RAAS aufrecht erhalten wird, können Pharmaka, die dieses System beeinflussen (also auch die ACE-Hemmer) zu einer akuten Hypotonie, zur Oligurie, Azotämie, Niereninsuffizienz und in seltenen Fällen zum akuten Nierenversagen führen. Zu dieser Risikogruppe zählen Patienten mit **schwerer Herzinsuffizienz**, aber auch Patienten mit bilateraler **Nierenarterienstenose** oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere.

Wie bei allen Vasodilatoren ist auch bei den AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit **Aorten- und Mitralklappenstenose** sowie mit **hypertropher Kardiomyopathie**.

Patienten mit **primärem Hyperaldosteronismus** sollten nicht mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten behandelt werden. Es ist nicht zu erwarten, dass sie auf diese Stoffgruppe ansprechen (das Gleiche gilt auch für ACE-Hemmer).

Wie bei allen den Blutdruck senkenden Arzneimitteln kann ein zu rascher Blutdruckabfall bei **Ischämie-gefährdeten Patienten** (z.B. KHK-Patienten oder Patienten mit cerebraler Ischämie) einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall auslösen. Hier ist eine sorgfältige Einstellung und Überwachung erforderlich.

Bei der Behandlung mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten kann es zur **Hyperkaliämie** kommen. Das gilt insbesondere für Patienten mit Niereninsuffizienz und/oder Herzinsuffizienz. Hier wird eine enge Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels empfohlen.

### ***Interaktionen und Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Pharmaka***

Im Allgemeinen lassen sich die AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten gut mit anderen Pharmaka kombinieren. Allerdings sind einige Ausnahmen und Besonderheiten zu beachten, die die gesamte Stoffgruppe betreffen:

**Kaliumsparende Diuretika, Kaliumsubstitution und andere Medikamente, die den Kaliumspiegel erhöhen (z.B. Heparin):** Die gleichzeitige Verabreichung von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten und Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen, kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen und wird nicht empfohlen.

**Lithium:** Es besteht der Verdacht, dass AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten die Serumlithiumkonzentration erhöhen (wurde bei den ACE-Hemmern beobachtet). Falls eine Kombination notwendig ist, sollen die Serumlithiumspiegel engmaschig kontrolliert werden.

**Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs):** Bei kurzfristiger Kombination besteht keine relevante Wechselwirkung. Bei höherer Dosierung (ASS > 3 g/die) und/oder längerfristiger Einnahme (z.B. im Rahmen einer antirheumatischen Therapie) kann die antihypertensive Wirkung gemindert werden (dieser Effekt ist auch von anderen Antihypertonika bekannt). Außerdem besteht bei dieser Kombination die Gefahr einer Verschlechterung der Nierenfunktion, die sorgfältig überwacht werden sollte. Diese Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

**Baclofen und Amifostin** können den blutdrucksenkenden Effekt aller Antihypertonika verstärken.

Ebenso kann generell (auch bei allen anderen blutdrucksenkenden Mitteln) eine orthostatische Hypotension verstärkt werden durch **Alkohol, Barbiturate, Narkotika oder Antidepressiva**.

Die  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten können zur **Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung** gut mit Betablockern, Kalziumantagonisten und Thiaziddiuretika kombiniert werden.

Für einige (auch durchaus kritische) Arzneistoffe wurden Wechselwirkungsstudien durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 8 gezeigt werden.

**Tabelle 8: Mögliche Kombinationen und eventuelle Wechselwirkungen mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten**

<i>Wirkstoffe</i>	<i>keine Wechselwirkung (in Wechselwirkungsstudien nachgewiesen)</i>	<i>Eventuelle Wechselwirkung</i>
Losartan	Insulin orale Antidiabetika	Rifampicin und Fluconazol (verringern Plasmaspiegel von E 3174, klinische Relevanz ist unbekannt) Antikoagulantien (Hinweise auf vermehrte unerwünschte Ereignisse)
Valsartan	Cimetidin Warfarin Furosemid Digoxin Atenolol Indometacin Hydrochlorothiazid Amlodipin Glibenclamid	
Eprosartan	Keine Angaben	
Irbesartan	Hydrochlorothiazid Warfarin Digoxin	
Candesartan	Hydrochlorothiazid Warfarin Digoxin orale Kontrazeptiva Glibenclamid Nifedipin Enalapril	
Telmisartan	Warfarin Hydrochlorothiazid Glibenclamid Ibuprofen Paracetamol Amlodipin	Digoxin (Plasmaspiegel um 20 % erhöht, ev. engmaschiger überwachen) Simvastatin (Plasmaspiegel erniedrigt Elimination beschleunigt, klinische Relevanz ist unbekannt)
Olmesartan	Warfarin Digoxin Hydrochlorothiazid Pravastatin	Antacidum (Magnesium-Aluminium- Hydroxid) leichte Abnahme der Bioverfügbarkeit , ev. klinisch nicht relevant

## ***Nebenwirkungen***

Die AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten sind eine insgesamt sehr gut verträgliche Substanzgruppe. Die Nebenwirkungsrate lag in fast allen Studien auf Placeboniveau, auch das Profil der Nebenwirkungen war mit Placebo vergleichbar. Hervorzuheben ist, dass der unter ACE-Hemmern auftretende Reizhusten (8 – 9 %) unter AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten nicht beobachtet wird. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass es unter AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten nicht zu einer Bradykinin-Anreicherung kommt.

Dosis, Dauer der Therapie, Geschlecht, Alter oder ethnische Zugehörigkeit haben keinen Einfluss auf Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen.

In den meisten klinischen Studien kamen Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen gleich häufig oder seltener vor als unter Placebo.

Grundsätzlich kann es - wie bei vielen anderen Arzneistoffen - auch unter AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten zu Hypersensitivitätsreaktionen wie Urtikaria und Angioödem kommen. Da Angioödem generell eine niedrige Inzidenz aufweisen, lassen sich keine verlässlichen Angaben über die Häufigkeit machen. Das Risiko scheint aber nach derzeitigem Kenntnisstand kleiner zu sein als unter den ACE-Hemmern. Patienten mit einem Angioödem in der Anamnese haben ein höheres Risiko.

Hypotonie, orthostatische Hypotonie und Schwindel sind Nebenwirkungen, die sich aus der Pharmakodynamik der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten ableiten lassen und die sich durch ein gutes Dosierungsregime (langsame Dosissteigerung bei Herzinsuffizienz und diabetischer Nephropathie) minimieren lassen.

Folgende unspezifische Nebenwirkungen werden ohne Feststellung eines Kausalzusammenhangs in ähnlicher Häufigkeit wie unter Placebo erwähnt:

- Gastrointestinale Beschwerden
- Leberfunktionsstörungen
- Kopfschmerzen
- Infektionen der oberen Atemwege
- Harnwegsinfektionen
- Nierenfunktionsstörungen
- Rückenschmerzen, Arthralgie
- Hautausschlag
- Müdigkeit, Schlaflosigkeit
- Depression
- Hitzegefühl
- etc.

Unter der Therapie mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten wurden einige unspezifische Änderungen bei **Laborwerten** in unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet, die größtenteils keine klinische Relevanz besitzen. Dazu gehört die Abnahme von Hämoglobin, Erhöhung von Leberwerten, Erhöhung der Plasma-Kreatinkinase und Anstieg der Harnsäurewerte.

Zu beachten sind allerdings eine Hyperkaliämie und erhöhte Kreatininspiegel, die häufiger als unter Placebo auftreten und generell bei Risikopatienten (niereninsuffiziente Patienten) überwacht werden sollten, weil sie ein Hinweis auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion sein können.



## ***Schwangerschaft und Stillzeit***

Alle Vertreter der  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten sind in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Die verfügbaren Daten dazu beruhen auf Einzelfallberichten (siehe Kapitel 3: 3. Systematische Übersichtsarbeit: Wirksamkeit und Sicherheit von Angiotensin-II-Rezeptor(Typ  $AT_1$ )-Antagonisten bei Kindern und Jugendlichen).

Ab dem zweiten Trimenon entwickelt sich die fetale Nierendurchblutung, die vom RAAS abhängig ist. Arzneimittel, die das RAAS beeinflussen, können daher im 2. und 3. Trimenon zu Schädigungen beim Foetus wie Nierenfunktionsstörungen, Oligurie, Anurie, Oligohydramnie, Schädelhypoplasie und intrauteriner Wachstumshemmung sowie zu Todesfällen führen.

Auch wenn im ersten Trimenon das Risiko für eine Schädigung geringer zu sein scheint, sollten die  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten aus Vorsichtsgründen dennoch nicht eingesetzt werden.

Es ist nicht bekannt, ob die Stoffe beim Menschen mit der Muttermilch ausgeschieden werden. Im Tiermodell (laktierende Ratte) ist dies aber der Fall. Deswegen dürfen die  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten in der Stillzeit nicht angewendet werden.

## ***Auswirkungen auf das Reaktionsvermögen***

Es liegen keine Studien vor, in denen die Auswirkung der  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten auf das Reaktionsvermögen untersucht wird.

Blutdrucksenkende Mittel können generell auf Grund ihrer Pharmakodynamik zu Hypotonie und Schwindel führen, was auch die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen kann.

## ***Überdosierung***

Die therapeutische Breite der  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten ist vergleichsweise groß. Bisher wurden keine schwerwiegenden Verläufe bei Überdosierungen beobachtet. Symptome einer Überdosierung können Hypotonie, Tachykardie oder auch Bradykardie sein, die symptomatisch behandelt werden sollten (Gabe von Aktivkohle, Volumenersatz, Schocklagerung etc.).

$AT_1$ -Rezeptorantagonisten sind alle durch Hämodialyse nicht entfernbare.

## **Toxikologie**

Aus tierexperimentellen Studien und In-vitro-Studien gibt es keine Hinweise auf Mutagenität, Chromosomenbrüche oder Karzinogenität.

## **Pharmakokinetik**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten können hilfreich sein bei der Auswahl eines geeigneten Wirkstoffes für den individuellen Fall.

Auch bezüglich der eventuellen Eignung für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen lohnt sich ein Blick auf die Pharmakokinetik, um abzuschätzen, ob einige der Substanzen eventuell besser für diese Altersgruppe geeignet sein könnten als die anderen.

Die Bioverfügbarkeit nach peroraler Applikation hängt in erster Linie von der Polarität der Substanzen ab und ist bei Irbesartan, welches zwei Kohlenwasserstoffseitenketten im Molekül aufweist und damit eher lipophil ist, am höchsten. Eprosartan mit zwei Carboxylgruppen ist stärker polar, wird dadurch schlechter absorbiert und hat folglich die niedrigste Bioverfügbarkeit in dieser Stoffgruppe.

Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann einige kinetische Parameter verändern, was aber keine klinische Relevanz hat (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Bioverfügbarkeit der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten und der Einfluss von Nahrungsaufnahme auf die Bioverfügbarkeit**

<i>Wirkstoffe</i>	<i>Bioverfügbarkeit nach Tabletteneinnahme</i>	<i>Einfluss der gleichzeitigen Nahrungsaufnahme</i>
Losartan	33 % (aber nur 14 % der gesamten Dosis werden zum aktiven Metaboliten umgewandelt)	AUC um 10 % verringert, keine relevante Minderung der therapeutischen Wirkung
Valsartan	23 % (hohe Varianz)	AUC um 48 % verringert, keine relevante Minderung der therapeutischen Wirkung
Eprosartan	13 %	AUC und C <sub>max</sub> um bis zu 25 % verringert, keine relevante Minderung der therapeutischen Wirkung
Irbesartan	60-80 %	Keine Beeinflussung der AUC
Candesartan	14 %	Keine Beeinflussung der AUC
Telmisartan	50 % (hohe Varianz)	AUC dosisabhängig um 6-19%, keine relevante Minderung der therapeutischen Wirkung
Olmesartan	23 % (hohe Varianz)	AUC um 48 % verringert, keine relevante Minderung der therapeutischen Wirkung

Maximale Plasmaspiegel nach peroraler Applikation sind bei allen AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten relativ rasch, d.h. innerhalb von 0,5 bis 4 Stunden, erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung setzt ebenso rasch ein.

Alle AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten haben eine hohe Plasmaeiweißbindung, überwiegend an Albumin. Trotzdem kommt es nicht zu relevanten Wechselwirkungen, die auf einer Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung beruhen. Für die meisten AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten ist nachgewiesen, dass sie ohne Probleme mit Warfarin, welches ein typischer Kandidat für eine ebenfalls hohe Eiweißbindung ist, gleichzeitig eingesetzt werden können. Lediglich bei Losartan findet sich ein Hinweis auf vermehrte unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die gleichzeitig mit Antikoagulantien behandelt wurden (Ergebnis einer Subgruppenanalyse). Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter fasst Tabelle 10 zusammen.

**Tabelle 10: Pharmakokinetische Eigenschaften von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten**

<i>Wirkstoffe</i>	T <sub>max</sub> nach peroraler Applikation	Plasmaeiweißbindung	Verteilungsvolumen	Linearität Dosis-Plasmakonzentration
Losartan	3 – 4 h (E 3174)	> 99 %	34 l (Losartan) 12 l (E 3174)	keine Angabe
Valsartan	2 h	94 – 97 %	17 l im steady state	linear im therapeutischen Bereich
Eprosartan	1 – 2 h	98 %	13 l	100-200 mg: proportional 400-800 mg: leicht unproportional
Irbesartan	1,5 – 2 h	96 %	53 – 93 l	linear im therapeutischen Bereich
Candesartan	3 – 4 h	> 99 %	7 l	linear im therapeutischen Bereich
Telmisartan	0,5 – 2 h	> 99,5 %	500 l im steady state	keine lineare Beziehung
Olmesartan	2 h	99,7 %	16 – 29 l	linear im therapeutischen Bereich

Die Metabolisierung und Ausscheidung der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten erfolgt auf unterschiedlichen Wegen, deren Kenntnis eine gezielte Wirkstoffauswahl im Einzelfall ermöglicht.

Für keine der Substanzen wurden – über die Wirkformen E 3174, Candesartan und Olmesartan hinaus - aktive Metaboliten gefunden.

**Tabelle 11: Metabolismus der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten**

<i>Wirkstoffe</i>	<i>Allgemeines zum Metabolismus</i>	<i>Oxidativer Metabolismus über Cytochrom P 450 Isoenzyme</i>
Losartan	Oxidation und Glucuronsäurekopplung	2C9 und 3A4
Valsartan	Überwiegend unveränderte Ausscheidung, ein Hydroxy-Metabolit in geringer Menge	vernachlässigbar
Eprosartan	Überwiegend unveränderte Ausscheidung, 20 % der renal eliminierten Menge als Acylglucuronid des Eprosartans	vernachlässigbar
Irbesartan	Oxidation und Glucuronsäurekopplung	hauptsächlich 2C9 wenig 3A4
Candesartan	Überwiegend unveränderte Ausscheidung	vernachlässigbar
Telmisartan	Glucuronsäurekopplung (Acylglucuronid)	vernachlässigbar
Olmesartan	Überwiegend unveränderte Ausscheidung	vernachlässigbar

Wie aus Tabelle 11 ersichtlich ist, spielt der oxidative Metabolismus durch Cytochrom P 450 Isoenzyme nur bei Losartan und Irbesartan eine Rolle. Inwieweit das auch eine klinische Relevanz besitzt, ist nicht vollständig untersucht. Bekannt ist allerdings, dass Warfarin, ein Medikament, dass ebenfalls über CYP 2C9 metabolisiert wird, keine signifikante pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkung mit Irbesartan zeigt, mit Losartan jedoch schon. Der Einfluss von gleichzeitig verabreichtem Rifampicin (CYP 2C9 Induktor) auf die Kinetik von Irbesartan wurde nicht untersucht, für Losartan konnte aber gezeigt werden, dass Rifampicin die Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten E 3174 verringern.

Auch wenn klinische Auswirkungen letztlich nicht nachgewiesen sind, empfiehlt es sich, bei der gleichzeitigen Verabreichung von Enzyminduktoren oder Enzyminhibitoren auf andere AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten als Losartan und Irbesartan auszuweichen.

Die terminale Halbwertszeit nach peroraler Applikation ist bei allen AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten so groß, dass eine einmal tägliche Gabe ausreicht für eine gleichmäßige Wirkung über 24 Stunden.

Die Blutdrucksenkung über 24 Stunden unterliegt nur geringen (ähnlich den physiologischen) Schwankungen, was durch einen hohen Trough-Peak-Quotienten (Verhältnis von Blutdrucksenkung am Ende des Dosierungsintervalls zu maximaler Blutdrucksenkung während des Dosierungsintervalles) dargestellt wird.

Die Ausscheidung erfolgt in unterschiedlichen Anteilen renal und biliär bzw. mit den Faeces (Tabelle 12). Mit dieser Kenntnis können Konsequenzen für den Einsatz bei bestimmten Grunderkrankungen abgeleitet werden. So wird zum Beispiel über 98% einer Telmisartan-Dosis über die Galle ausgeschieden, woraus sich als Kontraindikation „obstruktive Gallenfunktionsstörungen“ ableiten lässt. Für Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion empfiehlt es sich, die Stoffe auszuwählen, bei denen die renale Elimination nur in geringerem Umfang zur Ausscheidung beiträgt, wie Valsartan, Eprosartan, Irbesartan, Telmisartan und Olmesartan. Klinische Daten haben gezeigt, dass

Irbesartan die günstigste Substanz für Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung ist.

Unter therapeutischen Bedingungen kam es bei keinem Wirkstoff aus der Gruppe der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten zu einer relevanten Kumulation.

**Tabelle 12: Ausscheidung und Halbwertszeit der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten**

<i>Wirkstoffe</i>	<i>Renale Elimination nach peroraler Applikation</i>	<i>Ausscheidung mit den Faeces nach peroraler Applikation</i>	<i>Terminale Halbwertszeit nach peroraler Applikation</i>
Losartan	35 – 43 %	58 %	6 – 9 h (E 3174)
Valsartan	13 %	83 %	9 h
Eprosartan	7 %	90 %	5 – 9 h
Irbesartan	20 %	80 %	11 – 15 h
Candesartan	33 %	66 %	9 h
Telmisartan	1 %	99 %	> 20 h
Olmesartan	10 – 16 %	70 – 90 %	10 – 15 h

Inwieweit das Alter und das Geschlecht einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten haben, ist aus Tabelle 13 ersichtlich. Allerdings ist die Klinische Relevanz dieser Messwerte fraglich.

Man geht zurzeit davon aus, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede nicht relevant sind.

Für den Einsatz der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten im höheren Lebensalter gibt es keine grundsätzlichen Einschränkungen, es sei denn, dass Störungen der Nieren- oder Leberfunktion eine Dosisanpassung erforderlich machen.

**Tabelle 13: Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Pharmakokinetik der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten**

<i>Wirkstoffe</i>	<i>Einfluss des Geschlechts auf die Kinetik</i>	<i>Einfluss des Alters auf die Kinetik</i>	<i>Abgeleitete Dosierungs-Empfehlungen</i>
Losartan	Frauen mit Hypertonie: Plasmaspiegel Losartan etwas erhöht, E 3174 gleich	nein	Keine Dosisanpassung erforderlich
Valsartan	nein	Bioverfügbarkeit bei Älteren etwas erhöht	Keine Dosisanpassung erforderlich
Eprosartan	nein	AUC und C <sub>max</sub> -Werte erhöht	Keine Dosisanpassung erforderlich
Irbesartan	Frauen mit Hypertonie: Plasmaspiegel etwas erhöht	>65 Jahre: AUC und C <sub>max</sub> -Werte etwas erhöht	Keine Dosisanpassung erforderlich
Candesartan	nein	AUC und C <sub>max</sub> -Werte erhöht	Keine Dosisanpassung erforderlich
Telmisartan	Frauen: AUC und C <sub>max</sub> -Werte erhöht	nein	Keine Dosisanpassung erforderlich
Olmesartan	nein	AUC erhöht	Keine Dosisanpassung erforderlich, bei maximaler Tagesdosis bei älteren Patienten engmaschige Überwachung

### ***Anwendung bei Kindern und Jugendlichen***

Zurzeit existiert für die AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten keine Zulassung für Kinder und Jugendliche in Deutschland und in Europa.

Die Hersteller begründen dies in ihren Fachinformationen damit, dass keine Daten zu Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe vorliegen (im Falle von Candesartan, Eprosartan, Telmisartan und Olmesartan) bzw. dass die Daten nicht ausreichen (Losartan und Valsartan).

Bei Irbesartan findet sich der Hinweis, dass die Substanz bei Kindern im Alter von 6 – 16 Jahren untersucht wurde, die vorliegenden Daten aber nicht reichen, um die Anwendung auf Kinder auszuweiten, bis weitere Daten verfügbar werden.

Im folgenden Teil wird die Frage nach der Wirksamkeit und Sicherheit der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern und Jugendlichen untersucht.

### **3. Systematische Übersichtsarbeit: Wirksamkeit und Sicherheit von Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonisten bei Kindern und Jugendlichen**

#### ***Einleitung***

Die Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonisten werden seit den 90er Jahren therapeutisch genutzt. Zulassungen gibt es zurzeit für die Indikationen Hypertonie, Herzinsuffizienz, diabetische Nephropathie und Prophylaxe von Schlaganfällen bei Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH).

Für Kinder ab 6 Jahren und Jugendliche sind Losartan und Valsartan in der Indikation Hypertonie von der FDA (Food and Drug Administration, amerikanische Zulassungsbehörde) zugelassen. In Europa gibt es noch keine Zulassungen für Kinder. Ein PIP (pediatric investigation plan) für Losartan und Valsartan liegt zurzeit bei der EMA (European Medicines Agency, europäische Zulassungsbehörde) vor.

Der Wirkmechanismus der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten besteht in einer Blockade des AT<sub>1</sub>-Rezeptors. Damit werden alle durch den AT<sub>1</sub>-Rezeptor vermittelten Angiotensin II Wirkungen gehemmt. Eine damit einhergehende Überstimulation des AT<sub>2</sub>-Rezeptor trägt möglicherweise zur Wirkung bei. Bekannt ist auch, dass AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten die Sympathikusaktivität dämpfen und eine TGF-beta inhibierende Wirkung haben [1,21]. Insgesamt kommt es zu einer Vielzahl von klinischen Wirkungen, wie Blutdrucksenkung, Natriurese und Diurese, Verbesserung oder Verzögerung der Entwicklung einer LVH, Verzögerung des Fortschreitens einer Nephropathie und Schutz vor atherosklerotischen Prozessen. Fett- und Glucosestoffwechsel werden nicht negativ beeinflusst.

Potentielle Einsatzgebiete in der Pädiatrie sind neben primärer und sekundärer Hypertonie auch Nephropathien unterschiedlicher Genese und kardiale Erkrankungen, wie z.B. das Marfan's Syndrom.

Die Häufigkeit der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen steigt mit zunehmendem Alter an. So wird für 4-15 jährige eine Häufigkeit von 1,5-2 % angegeben [21], 10-19 jährige weisen bereits eine Prävalenz von 4,5 % auf [22]. Bei jüngeren Kindern liegt in über 90 % der Fälle eine sekundäre Hypertonie vor [21]. Es gibt länderspezifische und ethnische Unterschiede. Ein ansteigender Trend besonders für die primäre Hypertonie ist aber weltweit zu beobachten und steht wahrscheinlich mit der zunehmenden Prävalenz von Übergewicht im Zusammenhang.

Proteinurie als Symptom kann mit unterschiedlichen Grunderkrankungen assoziiert sein. So spielen Nierenerkrankungen aller Art und in zunehmendem Maße auch diabetische Nephropathien bei Kindern und Jugendlichen eine Rolle. In den USA haben 6% aller Schulkinder eine persistierende Proteinurie [23]. Der Anteil der Kinder mit Typ-1-Diabetes mellitus, die an einer Mikroalbuminurie leiden, steigt in der Pubertät an. So haben bei den über 15 jährigen bereits 37 % der Patienten eine Mikroalbuminurie [24]. Der Zusammenhang zwischen Typ-2-Diabetes mellitus und einem erhöhten kardiovaskulären und renalen Risiko konnte –wie für Erwachsene- auch für Jugendliche demonstriert werden [25]. Auch für Typ-2-Diabetes unter Jugendlichen gibt es weltweit eine ansteigende Tendenz [26].

Zur Therapie der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen spielen nicht-medikamentöse und medikamentöse Maßnahmen eine Rolle. Nierenerkrankungen werden je nach Art mit einer Vielzahl von Substanzen behandelt. Beim Diabetes steht eine gute Blutzuckereinstellung an erster Stelle.

Ob die bisher für diese Altersgruppe zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen durch die AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten sinnvoll ergänzt werden können, soll mit dieser Systematischen Übersichtsarbeit untersucht werden. Dabei steht die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Stoffgruppe für die pädiatrische Population im Fokus der Untersuchung. Nicht jeder kleine Patient kann mit für sein Alter zugelassenen Medikamenten derzeit optimal versorgt werden. Deshalb ist die Frage zu klären, welche Kinder und Jugendliche vom Einsatz der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten profitieren könnten.

## ***Methodik***

### Literatursuche

Die Literatursuche erfolgte im April und Oktober 2008 in den elektronischen Datenbanken Medline (1966-Oktober 2008), Cochrane Library (Ausgabe 2008), Embase (1974-Oktober 2008) und Biosis Preview (bis Oktober 2008).

Gesucht wurden Englisch- und Deutschsprachige Veröffentlichungen nach folgenden Kriterien:

- Kinder und Jugendliche von 0-18 Jahren
- Angiotensinrezeptor-Antagonisten und deren MeSH-Terms
- Losartan, Valsartan, Eprosartan, Irbesartan, Candesartan, Telmisartan, Olmesartan
- randomisierte kontrollierte Studien (RCT), nicht kontrollierte Studien, Fallreihen, Einzelfallberichte

Die genaue Suchstrategie für jede der elektronischen Datenbanken findet sich in Anhang 1. Die Suchergebnisse wurden unabhängig von zwei Personen (Rater) auf relevante Artikel gescreent. Das Maß der Übereinstimmung wurde mit Hilfe einer deskriptiven Datenanalyse graphisch dargestellt. Die Gesamtmenge der von beiden Personen ausgewählten Literatur wurde berücksichtigt.

Eine vorläufige Literaturliste mit allen gefundenen klinischen Studien und Fallreihen wurde an die Erstautoren der RCTs und an alle pharmazeutischen Hersteller von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten versandt mit der Bitte um Ergänzung, falls weitere veröffentlichte oder unveröffentlichte Studien bekannt seien.

Eine Handsuche erfolgte in den Journalen Pediatric Nephrology (Januar 2007-Oktober 2008), Pediatric Cardiology (Januar 2007-Oktober 2008) und in The Journal of Clinical Hypertension (Januar 2007-September 2008).

Die von der FDA veröffentlichten „Clinical Pharmacology Reviews“ aus jüngsten Zulassungen wurden auf zusätzliche Studien hin durchsucht, ebenso wie eine persönliche Literatursammlung der Autorin aus den Jahren 2007 bis Anfang 2009.

Die Erstautoren der RCTs, in denen die Angabe wichtiger Daten fehlte, wurden angeschrieben mit der Bitte, diese zu ergänzen. Die Sponsoren der RCTs, die als Dosisfindungsstudien konzipiert waren, wurden gebeten, die individuellen Patientendaten zur Verfügung zu stellen.

### Studienauswahl

Ausgewählt wurden alle RCTs, nicht kontrollierten Studien und Fallreihen, in denen Kinder und Jugendliche bis 19 Jahren mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten behandelt wurden, unabhängig von der Indikation. Pharmakokinetik-Studien mit Kindern und Einzelfallberichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurden ebenfalls einbezogen.



## Validitätsbewertung

Zwei Personen bewerteten unabhängig voneinander die Validität der RCTs. Kriterien für die Bewertung waren:

- Wie war die Qualität der Randomisierung?
- War die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen verdeckt?
- Wie war die Verblindung während der Studie?
- Gab es systematische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen?
- Wie groß war die Anzahl der Studienabbrecher und fehlenden Daten?
- Wie wurde mit fehlenden Werten umgegangen?
- Wie erfolgte die Analyse (intention to treat, per protocol, as available)?

Die Validitätsbewertung erfolgte auf einer dreistufigen Skala:

A: niedriges Risiko für eine systematische Verzerrung

B: mäßiges Risiko für eine systematische Verzerrung, es besteht ein gewisser Zweifel an den Ergebnissen

C: hohes Risiko für eine systematische Verzerrung, es besteht wenig Vertrauen in die Ergebnisse

Die Ergebnisse der unabhängigen Validitätsbewertung wurden diskutiert. Bei abweichenden Einschätzungen wurde durch Diskussion Übereinstimmung erzielt.

## Datenabstraktion

Mit Hilfe eines Datenextraktionsbogens (Anhang 2) erhob die Autorin folgende Daten und kontrollierte sie doppelt auf Richtigkeit der Übertragung:

- Mittelwert und Standardabweichung (oder Standardfehler) bzw. Median und Interquartile Range (IR) für systolische und diastolische Blutdruckwerte vor und nach Therapie in allen Behandlungsgruppen
- Mittelwert und Standardabweichung (oder Standardfehler) bzw. Median und Interquartile Range (IR) für Proteinurie (unterschiedliche Maßzahlen) vor und nach Therapie in allen Behandlungsgruppen
- bei Studien mit mehreren Messzeitpunkten wurde der späteste Wert (d.h. nach der längsten Therapiedauer) gewählt
- Anzahl der Probanden und Abbrecher in jedem Studienarm
- Art und Anzahl von UAWs und schweren UAWs in jedem Studienarm
- wenn vorhanden: individuelle Patientendaten für Blutdruck und Proteinurie vor und nach Therapie

Standardfehler (SE) wurden in Standardabweichungen (SD) umgerechnet mit der Formel  $SD = SE \times \sqrt{n}$

## Datenanalyse

Die Übereinstimmung beider Rater bei der Literatursuche wurde im Rahmen einer deskriptiven Datenanalyse graphisch dargestellt. Die Position der 95% Vertrauensintervalle zeigt, ob die Literatursuche homogen ist [27]. Bei Überlappung liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Ratern vor.

Der ursprüngliche Plan, die Veränderung der Parameter Blutdruck und Proteinurie in Behandlungsgruppen versus Placebogruppen auszuwerten, konnte – mit Ausnahme von einer Studie – nicht verfolgt werden, da die Placebodaten von schlechter Qualität waren (siehe Diskussion). Deshalb wurden die Vorher-Nachher-Werte der Verumgruppen betrachtet unter

Berücksichtigung der Tatsache, dass dafür niedrigere Evidenzlevel gelten. Die Blutdruckwerte aller Studien (RCTs und nicht kontrollierte Studien und Fallreihen getrennt betrachtet), bei denen Mittelwerte und ein Streuungsmaß vor und nach Therapie angegeben waren, wurden mit Hilfe der deskriptiven Datenanalyse ausgewertet und als printer plots dargestellt. Statistisch signifikante Unterschiede zum Signifikanzniveau von  $\alpha=5\%$  (zweiseitig) liegen vor, wenn sich die 95% Vertrauensintervalle nicht überlappen. Die Berechnungen wurden durchgeführt mit APL-2 Funktionen (Programm IBM-APL2, Version 2.0, Service Level 3). Mediane und interquartile ranges wurden grafisch dargestellt, sofern die erforderlichen Daten in den Studien angegeben waren.

Die Messwerte für Proteinurie waren in Bezug auf die Angaben sehr heterogen und teilweise unvollständig, sodass eine grafische Darstellung nicht möglich war. Die Daten wurden tabellarisch und narrativ dargestellt.

Für eine Studie [28] fehlte die Angabe des Streuungsmaßes. Da der Autor auf Nachfrage nicht reagierte, wurde hier die durchschnittliche Standardabweichung der anderen Studien eingesetzt, weil die Werte für die Standardabweichungen insgesamt homogen waren [29].

Auf eine quantitative Datensynthese im Sinne einer Metaanalyse wurde verzichtet, weil die Daten eine hohe klinische Heterogenität aufwiesen. In solchen Fällen ist eine vergleichende Darstellung aussagekräftiger.

## ***Ergebnisse***

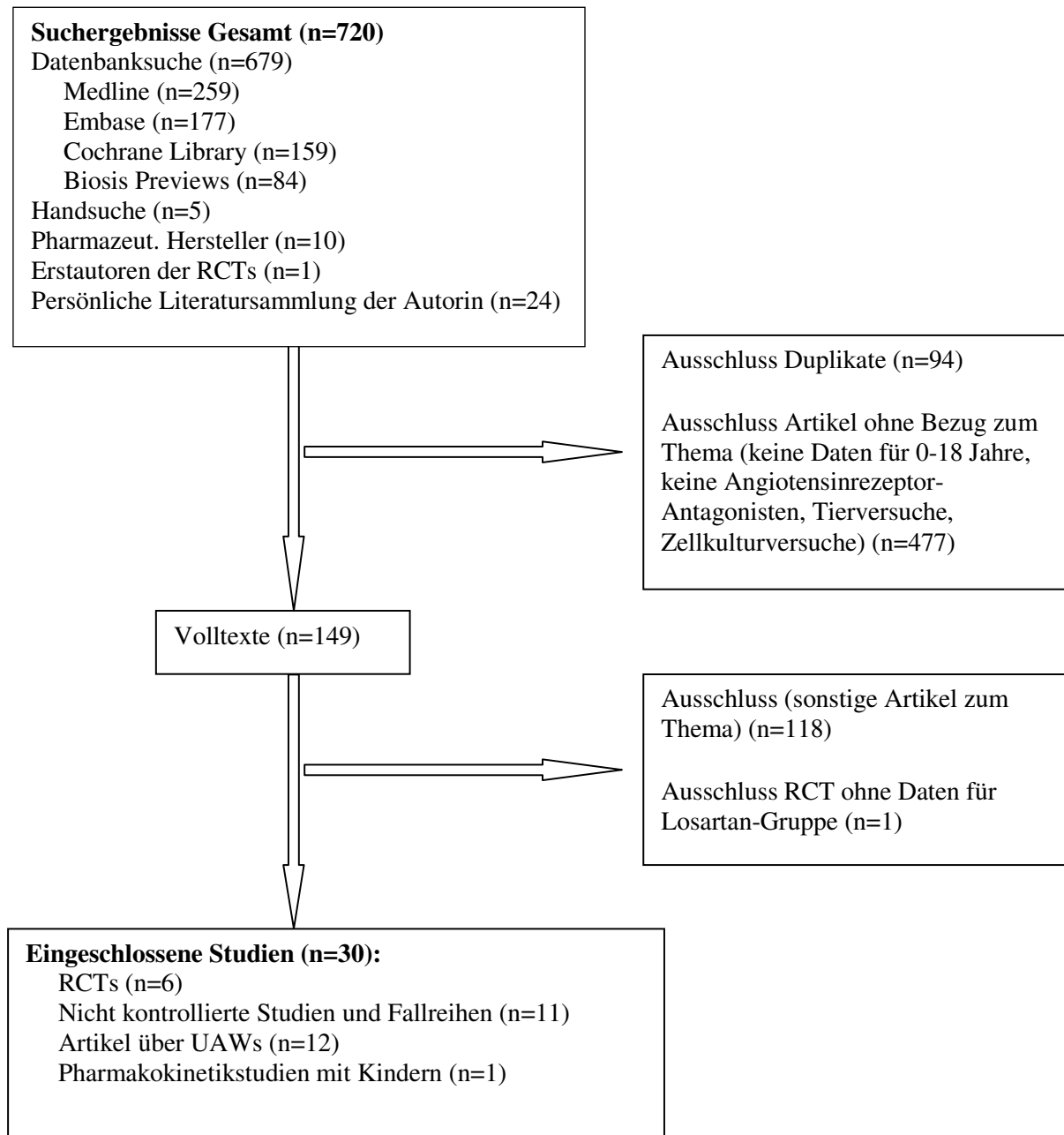
### Literatursuche

Die Übereinstimmung der beiden Rater bei der Literatursuche war hoch, wie die sich überlappenden 95% Vertrauensintervalle in Anhang 3 zeigen.

Von 720 Artikeln wurden 571 nach Sichtung der Titel und Zusammenfassungen ausgeschlossen, weil sie keinen Bezug zur Thematik hatten oder Duplikate waren.

149 Artikel wurden als Volltexte besorgt, von denen 30 in die Übersichtsarbeit einbezogen wurden. Das Flussdiagramm zeigt den kompletten Literaturverlauf (Abbildung 12).

**Abbildung 12: Flussdiagramm Literatursuche und Studienauswahl**



### Studieneigenschaften

Unter den 30 eingeschlossenen Studien fanden sich sieben RCTs, von denen einer nur sechs Probanden umfasste [30] und deshalb bei Fallreihen ausgewertet wurde. Von den verbleibenden sechs RCTs (Tabelle 14) untersuchten drei [28,31,32] primär die Dosis-Wirkungsbeziehung in drei Dosisgruppen bei Hypertonie (n=583). In Phase 2 wurde bei diesen Studien ein Teil der Patienten zu Placebo randomisiert und anschließend die Blutdrucksteigerung in der Placebogruppe vs. Verumgruppe ermittelt. Eine Studie [33] untersuchte ebenfalls die Dosis-Wirkungsbeziehung in drei Dosisgruppen, führte aber primär (in Phase 1) eine Placebogruppe mit (n=240).

Alle vier Studien wurden anschließend über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen als offene Studien fortgeführt. Bei dieser Phase interessierten in erster Linie Sicherheitsaspekte. Eine kleinere Studie [34] untersuchte die Wirkung von Irbesartan bei Hypertonie und Albuminurie gegen Amlodipin als Vergleich (n=26). Eine ebenfalls kleine Studie [35] untersuchte die Wirksamkeit von Irbesartan bei Albuminurie gegen Placebo (n=20).

Von den elf nicht kontrollierten Studien und Fallreihen (Tabelle 15) wurde in einem Fall [36] der Blutdruck als primäres Zielkriterium untersucht (n=11), in vier Fällen [30,37-39] die Proteinurie (n=66) und in fünf Fällen [40-44] beide Parameter (Blutdruck und Proteinurie) (n=137). Eine Studie [45] war eine Pharmakokinetikstudie (n=23) die zusätzlich Werte für den Blutdruck in einer Subgruppe ohne antihypertensive Begleitmedikation (n=12) lieferte. In drei [37,39,44] Studien wurden AT1-Rezeptorantagonisten als add-on Therapie zu ACE-Hemmern gegeben. Hier wurde in jedem Fall die Proteinurie als primäres Zielkriterium untersucht, in einem Fall [44] zusätzlich der Blutdruck, jeweils als Vorher-Nachher Vergleich.

**Tabelle 14: Randomisierte Klinische Studien (RCT)**

Erst- autor Jahr	Wirkstoff	Kontrolle	Mess- para- meter	Einschluss- kriterien	Al- ters- span- ne	Studien- dauer	An- zahl Pro- ban- den	Drop outs in %	Qua- litäts- be- wer- tung *
Garten- mann 2003	Irbesartan 75/150 mg/die	Amlodipin 5/10 mg/die	Albu- minurie Blut- druck	Chron. Nierener- krankung seit über 6 Monaten <b>und</b> SBD 5-30 mmHg über 95.Perz. DBD 1-15 mmHg über 95.Perz.	6-17	16 Wochen	26	7,7	2-3
	2 Gewichtsstrata: 20-40 kg / >40 kg Dosis verdoppelt falls nötig	dto.							
N.N. 2004	Irbesartan Phase 1: 3 Dosisgruppen 0.5 mg/kgKG/die 1.5 mg/kgKG/die 4.5 mg/kgKG/die	Phase 2: Placebo	Blut- druck	SBDund/oder DBD >95. Perz. <b>oder</b> SBDund/oder DBD >90. Perz. <b>und</b> ein Risikofaktor	6-16	Phase 1: 3 Wochen Phase 2: 2 Wochen Phase 3: 26 Wochen offen	318	10	2
Salcedo- Alejos 2005	Irbesartan 1 mg/kgKG/die	Placebo	Albu- minurie Krea- tinin- Clea- rance- Rate	Typ -1- Diabetes mellitus und KCR >120ml/min/1, 73m <sup>2</sup>	6-16	12 Wochen 4 Wochen Nachbeobachtung	20	0	1
Shahin- far 2005	Losartan Phase 1: 3 Dosisgruppen 2.5/5 mg/die 25/50 mg/die 50/100 mg/die 2 Gewichtsstrata: <50 kg / ≥50 kg	Phase 2: Placebo	Blut- druck	DBD >95.Perz.	5-16	Phase 1: 3 Wochen Phase 2: 2 Wochen Phase 3: 2 Wochen offen	175	6,3	1
Flynn 2008	Valsartan 3 Dosisgruppen 5/10 mg/die 20/40 mg/die 40/80 mg/die 2 Gewichtsstrata: <18 kg / ≥18 kg	Phase 2: Placebo	Blut- druck	SBD >95.Perz.	1-5	Phase 1: 2 Wochen Phase 2: 2 Wochen Phase 3: 52 Wochen offen	90	7,8	1
Tracht- man 2008	Candesartan Phase 1: 3 Dosisgruppen 2/4 mg/die 8/16 mg/die 16/32 mg/die 2 Gewichtsstrata: <50 kg / ≥50 kg	Placebo	Blut- druck	SBDund/oder DBD >95. Perz.	6-17	Phase 1: 4 Wochen Phase 2: 52 Wochen offen	240	1,25	1

\* 1= niedriges Risiko für systematische Verzerrung

2= mäßiges Risiko für systematische Verzerrung, es besteht ein gewisser Zweifel an den Ergebnissen

3= hohes Risiko für systematische Verzerrung, es besteht wenig Vertrauen in die Ergebnisse

KG=Körpergewicht

SBD/DBD=Systolischer/Diastolischer Blutdruck

Perz.=Perzentile bezogen auf Alter, Geschlecht und Körpergröße

**Tabelle 15: Nicht kontrollierte Studien und Fallreihen**

<i>Erstautor Jahr</i>	<i>Wirkstoff Dosis</i>	<i>An- zahl Pro- banden</i>	<i>Alters- spanne</i>	<i>Studiendauer</i>	<i>Einschlusskriterien</i>	<i>Mess- parameter</i>	<i>Be- merkung</i>
Franks 2008	Candesartan 0,13 mg/kg	11	6-18	2 Wochen (n=2) bei Bedarf 4 Wochen (n=9)	BD> 95. Perzentile oder Behandlung mit Antihypertonikum (7 Tage Auswaschphase)	Blutdruck- messung - in Klinik - zu Hause - 24 Stunden	
Yang 2006	Losartan als add-on zu ACE-I 0,85 mg/kg	5	7-12	12 Monate	Ig A- Nephropathie mit Proteinurie > 1g/l	Urin-Protein/ Urin Kreatinin	Mittel- wert (SD)
Von Vigier 2000	Irbesartan 3,3 mg/kg	20	4-17	2-17 Monate	Chronische Nierenerkrankung, BD>95. Perzentile und/oder Proteinurie>150mg/l im Morgenurin	Blutdruck- messung	Median und IR
						Urin-Protein/ Urin Kreatinin	gra- phische Dar- stellung
Franscini 2002	Irbesartan 4,1 mg/kg (Median)	44	3,7-18	18 Wochen	Chronische Nierenerkrankung, BD>95. Perzentile und/oder Proteinurie>6mg/m <sup>2</sup> /h	Blutdruck- messung, Urin-Protein/ Urin-Kreatinin, Proteinurie	Median und IR
Ellis 2003	Losartan initial 0,8 mg/kg falls erforderlich bis 1,03 mg /kg	52	3,7-18	>1 Jahr Mittelwert: 1,75 Jahre	Proteinurie	Proteinurie	Mittel- wert(SE)
Ellis 2004	Losartan initial 0,8 mg/kg falls erforderlich bis 1 mg /kg	45	3,7- 17,9	>1 Jahr Mittelwert: 2,42 Jahre	Hypertonie	Blutdruck- messung, Proteinurie (Subgruppe), GFR	Mittel- wert(SE) 17 Kinder in dieser Studie auch in Ellis 2003.
Butani 2005	Losartan als add-on zu ACE-I: 0,8 mg/kg bis 2 mg/kg	3	8,5 9,7 12,3	3-12 Monate	HSP-Nephritis Ig A- Nephropathie MPGN	Proteinurie	IPD
Simonetti 2006	Candesartan 0,23 mg/kg bis 0,35 mg/kg (Mediane)	17	0,5-16	4 Monate	BD>95. Perzentile <b>und</b> Urin-Albumin/ Urin Kreatinin >20 mg/mmol	Blutdruck- messung, Proteinurie	Median und IR
Litwin 2006	Losartan als add-on zu ACE-I 0,9 mg/kg	11	0,5-18	12 Monate	Chronische Nierenerkrankung	Blutdruck- messung, Proteinurie, GFR	IPD
Sakarcan 2001	Irbesartan 2mg/kg	23	1-16	2-4 Wochen	BD > 95. Perzentile	Pharmako- kinetik, Blutdruck- messung in Subgruppe (n=12)	BD: Mittelwert ohne Streuungs- maß.
White 2003 (RCT als Fallreihe auswerten wegen n=6)	Losartan 1 mg/kg  und  Enalapril	6  3: L-E 3: E-L	7-19	-8 Wochen Monotherapie -Washout (4 Wochen) -8 Wochen Monotherapie	Chronische Nierenerkrankung	Proteinurie	An- gegeben in -x% als IPD

BD=Blutdruck, IPD= Individuelle Patientendaten, GFR=glomeruläre Filtrationsrate  
SD=Standardabweichung, SE=Standardfehler, IR=interquartile range

Des Weiteren fanden sich zwölf Artikel über UAW [46-57], unter denen sich acht [46-53] auf Einzelfallberichte über embryotoxische Wirkungen der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Gabe in der Schwangerschaft bezogen.

### Studienqualität

Die Qualität der sechs RCTs lag im guten bis schwach mittleren Bereich (Tab. 14). Beide Rater stimmten in vier Fällen in ihrer Bewertung überein, in zwei Fällen wichen sie um eine halbe Einheit voneinander ab, klärten diese Abweichung in der Diskussion und einigten sich auf eine einheitliche Bewertung.

Bei zwei Studien [31,34] war die Qualität der Randomisierung fraglich, in einem Fall [31] war die verdeckte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen unklar. Patienten und Ärzte waren in 5 [28,31-33,35] Studien verblindet, eine Studie war offen [34].

Die Anzahl der Studienabbrecher und verloren gegangenen Probanden bewegte sich von 0% bis 10% (Tab. 14). In drei Fällen [31,32,34] wurden nur die vorhandenen Daten ausgewertet, in drei Fällen [28,33,35] erfolgte eine echte ITT-Analyse (intention to treat) unter Verwendung des letzten verfügbaren Wertes bei Studienabbrechern (last observation carried forward).

In einer Studie [34] gab es systematische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der anfängliche Albumin/Kreatinin-Wert war in der Verumgruppe um 41% höher als in der Vergleichsgruppe.

Die RCTs waren heterogen in Bezug auf Wirkstoff, Dosis und Alter der Patienten, sodass auf eine quantitative Zusammenfassung der Daten (Metaanalyse) verzichtet wurde. Die nicht kontrollierten Studien und Fallreihen wiesen zusätzlich eine starke Heterogenität der untersuchten Populationen auf (Ein- und Ausschlusskriterien), sodass auch hier von einer quantitativen Zusammenfassung der Daten abgesehen wurde.

### Studienergebnisse, Datenanalyse

#### A1: RCTs, Hypertonie

Die Blutdruckwerte fielen in der kleinen Studie von Gartenmann et al. 2003 [34] von 142/88 (134-150/86-93) auf 131/80 (119-143/77-83) unter Irbesartan (alle Werte als Median und interquartile range). Die Blutdrucksenkung in der Amlodipin-Gruppe war vergleichbar. Hier fielen die Werte von anfänglich 143/89 (141-146/87-92) auf 133/83 (126-135/77-84). Da wie erwähnt die Vergleichbarkeit der beiden Studienarme fraglich ist, bleibt auch hier als Ergebnis nur der Vorher-Nachher-Vergleich unter Irbesartan, der statistisch signifikant war ( $p < 0,001$ ).

Drei RCTs [28,31,32] mit insgesamt 583 Probanden waren in Bezug auf das Design ähnlich konzipiert. Es handelte sich hier primär um Dosisfindungsstudien. In einer ersten Phase wurden die Probanden zu drei verschiedenen Dosisgruppen randomisiert (niedrige, mittlere und hohe Dosis). Nach einer 2 bis 3 Wochen andauernden Therapiephase wurden die Patienten erneut randomisiert. Eine Hälfte setzte die Therapie mit Verum fort, die andere Hälfte erhielt Placebo. Nach weiteren 2 Wochen wurde erneut der Blutdruck gemessen. Da es zwischen den beiden Phasen keine Auswaschphase gab, handelte es sich hier nicht um einen echten Vergleich gegen Placebo. In der Studie von Trachtman et al. 2008 [33] mit 240 Probanden wurde dieses Design optimiert. Parallel zu den drei Dosisgruppen wurde hier primär eine Placebogruppe mitgeführt, sodass für diese Studie ein Vergleich gegen Placebo möglich ist.

Für diese vier Studien wurde der systolische und diastolische Blutdruckwert (Mittelwert mit 95% Vertrauensbereich) vor und nach Therapie graphisch dargestellt (Abbildung 13 und Abbildung 14). Lediglich die Niedrigdosis-Gruppe aus der Studie von Shahinfar 2005 [28] wurde hier nicht mit aufgeführt, da die Dosis nur 10% der mittleren Dosis betrug und sich im sekundären Placebo-Vergleich als unwirksam erwiesen hatte.

Aus der Grafik ist ersichtlich, dass bei den systolischen Blutdruckwerten (Abbildung 13) für alle Dosisgruppen, Wirkstoffe und Altersgruppen die Differenz im Vorher-Nachher-Vergleich statistisch signifikant war. Die 95% Vertrauensbereiche überlappten sich nicht. Des Weiteren ist ersichtlich, dass erwartungsgemäß das Blutdruckniveau bei den 1-5 jährigen [32] niedriger lag als bei den 6-16 jährigen Kindern. Die Grafik zeigt ferner, dass es auch in der Placebogruppe der Studie von Trachtman 2008 [33] zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks kam. Diese war statistisch nicht signifikant und mit 3,8 mm Hg deutlich kleiner als in den Verumgruppen. Die Größe der Blutdrucksenkung im Vorher-Nachher-Vergleich berechnet als gewichtetes Mittel über alle Verumgruppen betrug 10,5 mmHg für den systolischen Wert (95% KI: 9.8; 11.2) und war damit auch klinisch relevant. Es fällt auf, dass die Höhe der systolischen Blutdrucksenkung in keiner Studie eindeutig mit der Dosis korrelierte.

Die Ergebnisse für den diastolischen Blutdruck (Abbildung 14) sahen ähnlich aus: in 9 von 11 Dosisgruppen war die Senkung des diastolischen Blutdrucks statistisch signifikant. Lediglich in den mittleren Dosisgruppen der Losartan- und der Valsartan-Studie war knapp keine statistische Signifikanz vorhanden. Die mittlere Senkung des diastolischen Blutdrucks über alle Wirkstoffe und Dosisgruppen im Vorher-Nachher-Vergleich betrug 6,4 mmHg (95% KI: 5.9;7.0). In der Placebo-Gruppe der Candesartan-Studie wurde der diastolische Blutdruck im Mittel um 1,7 mmHg gesenkt. Es bestand keine Korrelation zwischen Dosis und Wirkstärke in Bezug auf die Senkung des diastolischen Blutdrucks.

Die von IBM-APL2 erzeugten printer plots, auf deren Grundlage die Grafiken erstellt wurden, finden sich in Anhang 4.



**Abbildung 13: Ergebnisse aus 4 RCTs: Wirkung von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten auf Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen (systolischer Blutdruck, Vorher (B) – Nachher (A) -Vergleich)**

lit.	systol. BP mean (0.95 conf. int.)	systolic blood pressure			
		100	110	120	130
1)	134.3 (132.4, 136.2) 122.8 (120.4, 125.2)	irbesartan n=101 D=0.5		A	B
	134.5 (132.5, 136.5) 125.3 (123.0, 127.6)	irbesartan n=101 D=1.5		A	B
	135.1 (132.9, 137.3) 121.8 (119.2, 124.4)	irbesartan n=100 D=4.5		A	B
2)	132.2 (129.3, 135.1) 122.7 (119.8, 125.6)	losartan n=40 D=0.75		A	B
	128.0 (125.8, 130.2) 119.8 (117.6, 122.1)	losartan n=64 D=1.44	A	B	
3)	116.8 (114.5, 119.1) 108.0 (104.3, 111.7)		B	valsartan n=36 D=0.4	
	112.1 (107.7, 116.5) 103.7 (99.9, 107.5)		B	valsartan n=17 D=1.6	
	115.1 (112.9, 117.3) 106.5 (103.5, 109.5)		B	valsartan n=34 D=3.4	
4)	134.0 (130.6, 137.4) 130.2 (126.7, 133.7)	placebo n=35		A	B
	134.0 (131.8, 136.2) 125.0 (122.6, 127.4)	candesartan n=69 D=2/4		A	B
	133.0 (130.8, 135.2) 121.7 (119.2, 124.2)	candesartan n=68 D=8/16		A	B
	135.0 (132.8, 137.2) 123.4 (120.8, 125.0)	candesartan n=68 D=16/32		A	B

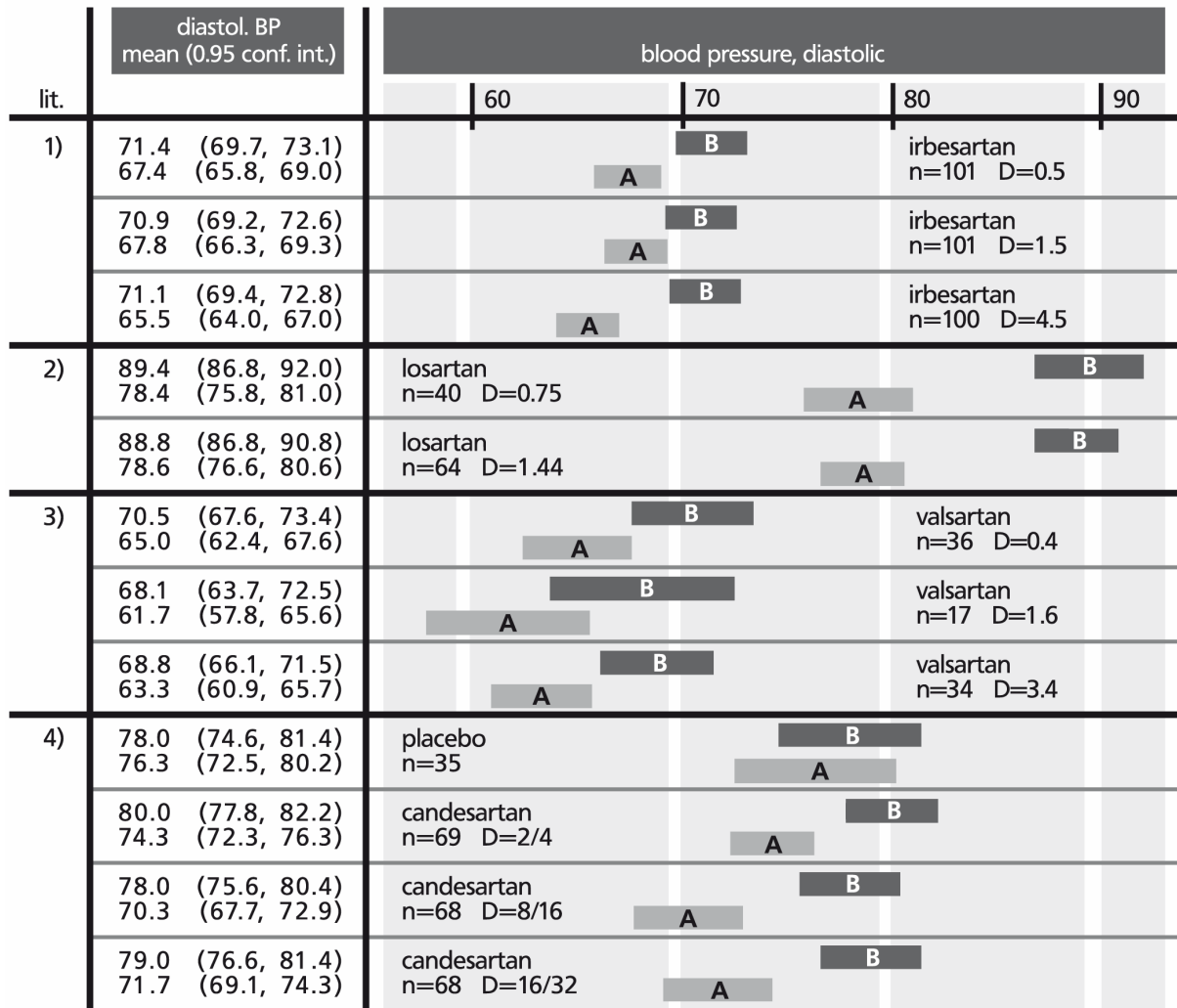
1) nicht veröffentlichte Studie [31]

2) Shahinfar 2005 [28]

3) Flynn 2008 [32]

4) Trachtman 2008 [33]

**Abbildung 14: Ergebnisse aus 4 RCTs: Wirkung von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten auf Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen (diastolischer Blutdruck, Vorher (B) – Nachher (A) -Vergleich)**



1) nicht veröffentlichte Studie [31]

2) Shahinfar 2005 [28]

3) Flynn 2008 [32]

4) Trachtman 2008 [33]

## A2: RCTs, Albuminurie

Es gab zwei RCTs [34,35], in denen Albuminurie das primäre Zielkriterium war. Da sich Mediane und Mittelwerte nicht direkt miteinander vergleichen lassen [29], konnte hier nur jede der beiden Studien für sich betrachtet werden.

In der Studie von Gartenmann et al. 2003 [34] wurden 26 Kinder (Alter 6 - 17 Jahre) mit verschiedenen chronischen Nierenerkrankungen (Ausschlusskriterium: Diabetes mellitus) und

einer seit mindestens 6 Wochen unbehandelten Hypertonie zu Irbesartan (Dosis: initial 75 oder 150 mg je nach Körpergewicht, 20-40 kg oder > 40 kg, Verdoppelung der Dosis nach 3-5 Wochen je nach Blutdruck falls nötig) oder Amlodipin (Dosis: initial 5 oder 10 mg je nach Körpergewicht, 20-40 kg oder > 40 kg, Verdoppelung der Dosis nach 3-5 Wochen je nach Blutdruck falls nötig) randomisiert. Der Wert für Albuminurie (Albumin/Creatinin im Morgenurin) fiel von 526 mg/mmol(359-700) vor Therapie auf 210 mg/mmol (105-420) nach 16 Wochen Therapie (jeweils Median (IR)) unter Irbesartan versus 372 mg/mmol (229-518) vor Therapie und 340 mg/mmol (139-518) nach Therapie unter Amlodipin. Die gewichtsbezogene Dosis betrug nach Dosistitration 4,8 mg /kg Irbesartan täglich. Da die Ausgangswerte für Proteinurie in beiden Gruppen unterschiedlich waren (in der Irbesartan Gruppe lag der Wert um 41% höher als in der Amlodipin-Gruppe), kann man hier nicht von gleichen Gruppen ausgehen. Insofern könnten die Ergebnisse für den Vergleich der beiden Studienarme verzerrt sein. Im Sinne eines Vorher-Nachher Vergleiches bleibt aber festzuhalten, dass in der Irbesartan-Gruppe das Ausmaß der Proteinurie signifikant um 60 % abnahm ( $p<0,3$ ).

Salcedo-Alejos et al. 2005 [35] untersuchten in einer Population von 20 Kindern (Alter 6-16 Jahre) die Wirkung von Irbesartan versus Placebo bei Kindern mit Typ-1-Diabetes mellitus und einer Hyperfiltration der Niere (gilt als frühe Manifestation einer Nephropathie [9]) mit einer Kreatinin-Clearance > 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Hypertonie war ein Ausschlusskriterium. In der Verumgruppe normalisierte sich innerhalb von 12 Wochen die Kreatinin-Clearance von 155 ml/min (6,6) auf 86,2 ml/min (7,4), während in der Placebo-Gruppe die Hyperfiltration von 154 ml/min (13,1) auf 172 ml/min (15,5) anstieg (alle Werte als Mittelwert mit Standardabweichung). Die Dosierung von Irbesartan erfolgte gewichtsbezogen und betrug 1 mg/kg KG/ die. Erreicht wurde dies mit einer flüssigen Irbesartan-Zubereitung, die 25 mg/ml Wirkstoff enthielt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ( $p<0,0001$ ). Die Albuminausscheidung gemessen im 24-Stunden Sammelurin fiel in der Verumgruppe von 18 µg/min (2,1) auf 9,6 µg/min (2,6), während sie in der Placebogruppe annähernd gleich blieb (vorher: 19,1 µg/min (6,8); nachher: 18,6 µg/min (7,2)), alle Angaben als Mittelwert mit Standardabweichung. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant ( $p=0,01$ ). Die Verringerung der Albuminausscheidung im Vorher-Nachher-Vergleich betrug 47 %.

#### B1: nicht kontrollierte Studien und Fallreihen, Hypertonie

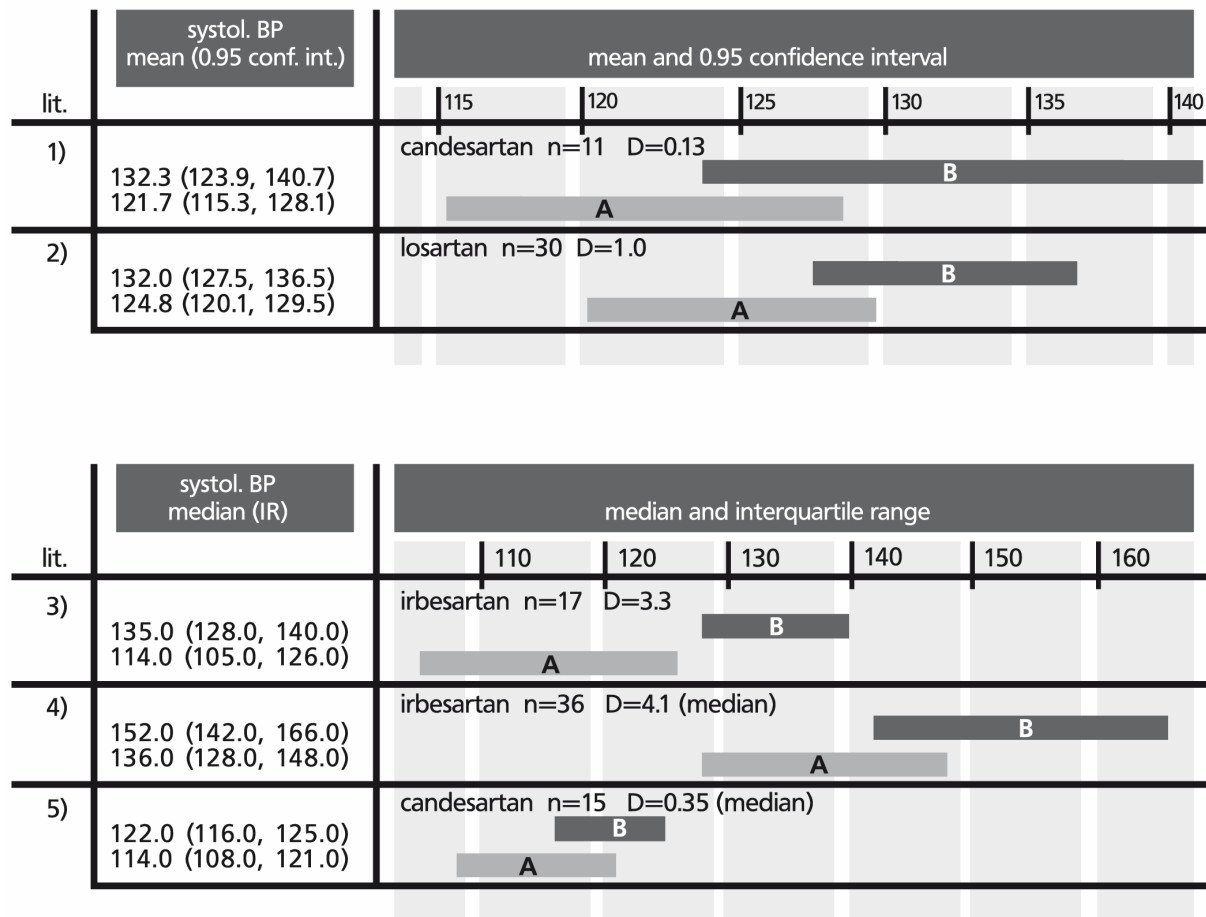
Bei dieser Studienart handelte es sich teilweise um Langzeitstudien mit einer Dauer von bis zu über zwei Jahren

Nur in zwei nicht kontrollierten Studien [36,42] waren Mittelwerte und Standardabweichungen für einen Vorher-Nachher-Vergleich der Blutdruckwerte angegeben. Wie aus Abbildung 15 und Abbildung 16 ersichtlich ist, wird auch hier eine deutliche Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bewirkt, allerdings mit erwartungsgemäß größerer Streuung als in den großen RCTs. Die mittlere Blutdrucksenkung aus diesen beiden Studien beträgt 8,1 mm Hg (95% KI: 4.3;11.9) für die Systole und 7.7 mm Hg (95% KI: 4.8;10.6) für die Diastole.

In drei nicht kontrollierten Studien [40,41,43] waren Mediane und interquartile ranges für die Blutdruckwerte Vorher und Nachher angegeben. Diese wurden im unteren Teil der Abbildung 15 und Abbildung 16 grafisch dargestellt. Die Angabe von Medianen an Stelle von Mittelwerten kann ein Hinweis auf unsymmetrische Verteilungen sein. Ein direkter Vergleich von Mittelwert und Medianen ist nicht möglich. Die Differenz der Mediane des systolischen Blutdrucks im Vorher-Nachher-Vergleich betrugen in diesen drei Studien 21 mmHg, 16 mm

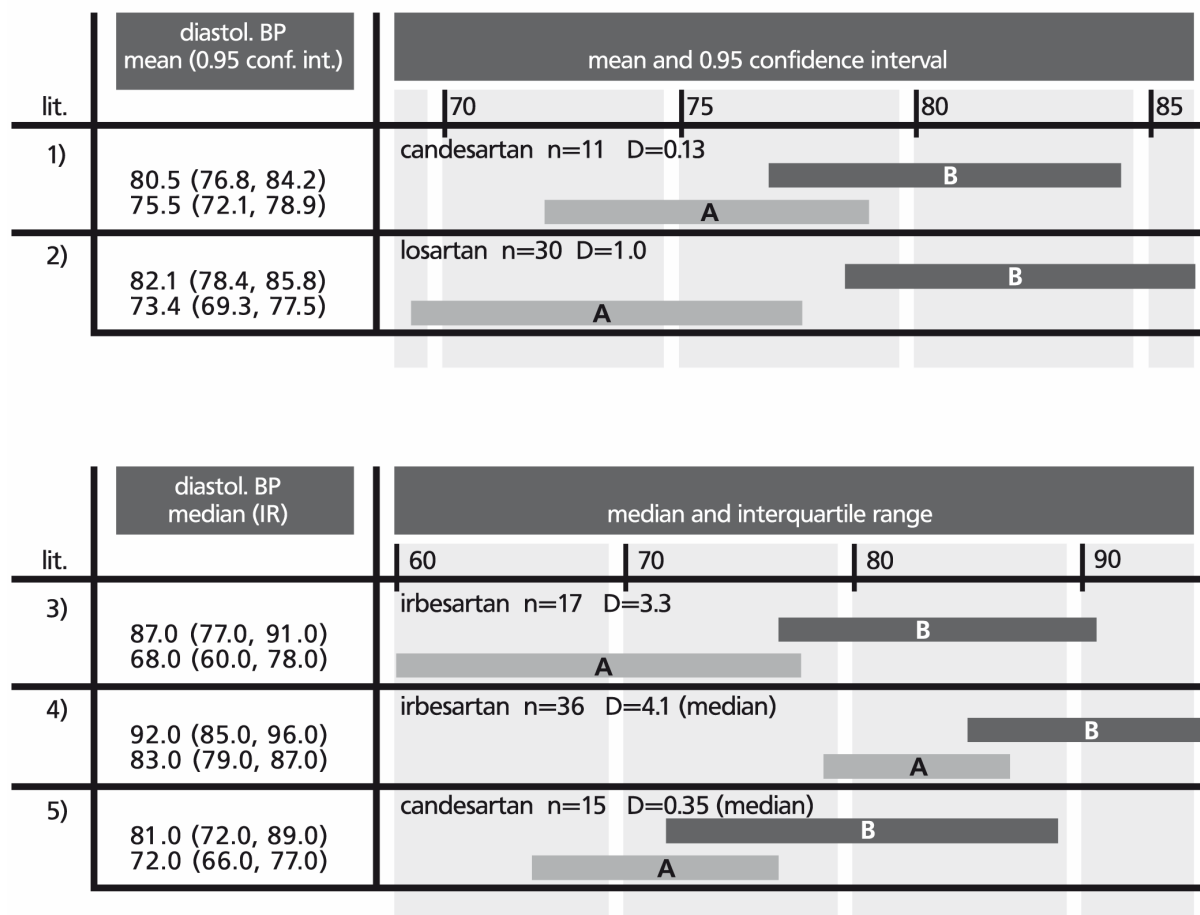
Hg und 8 mmHg, für die diastolischen Blutdruckwerte lagen sie bei 19 mmHg, 9 mmHg und nochmals 9 mmHg.

**Abbildung 15: Ergebnisse aus 5 nicht kontrollierten Studien und Fallreihen: Wirkung von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten auf Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen (systolischer Blutdruck, Vorher (B) – Nachher (A) -Vergleich)**



- 1) Franks 2008 [36]
- 2) Ellis 2004 [42]
- 3) von Vigier 2000 [40]
- 4) Franscini 2002 [41]
- 5) Simonetti 2006 [43]

**Abbildung 16: Ergebnisse aus 5 nicht kontrollierten Studien und Fallreihen: Wirkung von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten auf Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen (diastolischer Blutdruck, Vorher (B) –Nachher (A) -Vergleich)**



- 1) Franks 2008 [36]
- 2) Ellis 2004 [42]
- 3) von Vigier 2000 [40]
- 4) Franscini 2002 [41]
- 5) Simonetti 2006 [43]

## B2: nicht kontrollierte Studien und Fallreihen, Proteinurie

In den fünf nicht kontrollierten Studien und Fallreihen, in denen die Proteinurie vor und nach Therapie mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten untersucht wurde [30,38,40,41,43], waren die verwendeten Maßzahlen so unterschiedlich, dass die Ergebnisse nicht unmittelbar miteinander verglichen werden konnten. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse des Vorher-Nachher-Vergleiches. In 4 Studien [30,38,41,43] kam es zu einer Senkung der Proteinurie in einer Größenordnung von 30% bis 64 %, was sich mit den Ergebnissen der RCTs deckt (Reduzierung der

Albuminurie um 60% bzw. 47%). Von Vigier [40] stellte die individuellen Patientendaten auf einer Log-Skala dar. Hieraus war ersichtlich, dass einer von neun Patienten nicht von der Therapie profitierte, bei den anderen acht kam es zur Senkung der Proteinurie.

**Tabelle 16: 5 nicht kontrollierte Studien und Fallreihen: Wirksamkeit von Angiotensinrezeptor-Antagonisten bei chronischen Nierenerkrankungen mit Proteinurie, Vorher-Nachher-Vergleich**

<i>Erstautor Jahr</i>	<i>Wirkstoff Dosis</i>	<i>Anzahl Probanden vorher/ nachher</i>	<i>Dauer</i>	<i>Masszahl</i>	<i>Protein- urie Vorher</i>	<i>Protein- urie Nachher</i>	<i>Differenz</i>	<i>P</i>
Von Vigier 2000	Irbesartan 3,3 mg/kg	9 / 9 (Subgruppe Proteinurie)	2-17 Monate	Median (IR) Urin-Albumin/ Urin.Kreatinin			-145 mg/mmol (-105-209) mg/mmol)	<0,01
Franscini 2002	Irbesartan 4,1 mg/kg (Median)	21 / 20 (Subgruppe Proteinurie)	18 Wochen	Median (range) der Protein- exkretion	126 mg/m <sup>2</sup> /h („range 51-204“)		-52 mg/m <sup>2</sup> /h („range -(0-75)“) -59 %	<0,01
Ellis 2003	Losartan 0,8 bis 1,03 mg/kg	52 / 37	> 1 Jahr Mittel- wert 1,75 Jahre	Mittelwert (SE) Protein- exkretion	2453 mg/m <sup>2</sup> /die (284)	801 mg/m <sup>2</sup> /die (156)	-67 %	
				Mittelwert (SE) Protein- exkretion	3318 mg/die (378)	1194 mg/die (262)	-64 %	<0,001
Simonetti 2006	Candesartan 0,23 bis 0,35 mg/kg (Mediane)	11 / 11 (Subgruppe Proteinurie)	4 Monate	Median (IR) Urin-Albumin/ Urin.Kreatinin	453 mg/mmol (221-1259)	315 mg/mmol (94-367)	-279 mg/mmol (33-652) -30 %	<0,05
White 2003	Losartan 1 mg/kg	6 / 5	8 Wochen	Protein- exkretion mg/m <sup>2</sup> /h Mittelwert (SE)			-31 % (7 %)	

#### C: AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten als add-on zu ACE-Hemmer-Therapie, Proteinurie

Es liegen nur wenige Daten zur Anwendung von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten in Kombination mit ACE-Hemmern bei Kindern und Jugendlichen vor. Die drei Fallreihen, die diese Fragestellung untersuchten, umfassten insgesamt nur 19 Patienten [37,39,44]. Alle wurden zunächst mit ACE-Hemmern behandelt und erhielten dann zusätzlich Losartan (0,8 bis 2 mg/kg/die). Die individuellen Patientendaten (Tabelle 17) zeigen, dass die Proteinexkretion bei 16 von 19 Patienten noch einmal deutlich abfiel, bei zwei Patienten stieg sie an und in

einem Fall war sie schon unter ACE-Hemmer-Therapie unter die Nachweisgrenze reduziert worden und blieb auch bei zusätzlicher AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist -Therapie nicht nachweisbar.

**Tabelle 17: 3 Fallreihen: Wirksamkeit von Angiotensinrezeptor-Antagonisten als add-on zu ACE-Hemmer Therapie bei chronischen Nierenerkrankungen (Proteinurie)**

Autor und Studienbeschreibung	Lfd. Nummer Patient	Vorher	Nachher
<b>Yang 2006</b> Losartan 0,85 mg/kg /die Dauer: 12 Monate Alter: 7-12 Jahre n=5 Parameter: Urin-Protein/Creatinin	1	0,3	0,05
	2	1,03	0,14
	3	1,48	0,27
	4	0,64	0,06
	5	1,12	0,22
<b>Butani 2005</b> Losartan 0,8-2,0 mg/kg/die Dauer: 3-12 Monate Alter: 8,5-12,3 Jahre n=3 Parameter: Urin-Protein/Creatinin	1	1,4	0,2
	2	2,0	0,05
	3	22,7	0,2
<b>Litwin 2006</b> Losartan 0,9 mg/kg/die Dauer: 12 Monate Alter: 0,5-18 Jahre n=11 Parameter: Proteinausscheidung in g/die	1	0,3	0
	2	1,1	1,5
	3	0 *	0
	4	0,8	0
	5	1,2	0,5
	6	4	6,3
	7	4	2
	8	0,2	0
	9	1,7	0,6
	10	2	1
	11	2,4	0,9

\*bei diesem Patienten wurde schon unter der vorausgehenden ACE-Hemmer Therapie die Proteinurie unter die Nachweisgrenze reduziert.

## D: UAWs

Um Informationen über die Sicherheit der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern und Jugendlichen zu erhalten, wurden alle Arten von Studien berücksichtigt. Die Berichterstattung zu dieser Fragestellung war innerhalb der Studien extrem inhomogen. Durch unterschiedliche Arten von Angaben ließen sich die Studien kaum miteinander vergleichen.

Nur in zwei der RCTs [31,32] wurde die prozentuale Häufigkeit der UAWs in der Verumgruppe mit der Placebogruppe verglichen. In beiden Fällen lag die Häufigkeit von UAWs in der Verumgruppe in der gleichen Größenordnung oder niedriger als in der Placebogruppe (26,8 % bzw. 44,8 % in den Verumgruppen versus 32,9 % bzw. 44,8 % in den Placebogruppen). Dies deckt sich mit Ergebnissen aus Erwachsenenstudien.

Besonderes Augenmerk ist bei Arzneimitteln für Kinder auf die Beeinflussung von Längenwachstum und Körpergewicht zu richten. Dieser Zusammenhang wurde in den Studien von Trachtman 2008 [33] und Ellis 2003 [38] untersucht. In beiden Fällen ergab sich, dass die Therapie mit Candesartan bzw. Losartan keinen Einfluss hatte auf Längenwachstum und Körpergewicht, jeweils ermittelt durch Z-Scores.

Die meisten der genannten Ereignisse waren unspezifisch und leicht ausgeprägt und wurden in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation gesehen (Husten, Schnupfen, Harnwegsinfekt, Kehlkopfentzündung, Fraktur, Gastroenteritis, Müdigkeit). Möglicherweise auf die Therapie zurückzuführen waren UAWs, die mit einer Hypotonie einhergehen können, wie Kopfschmerzen, Schwindel, Orthostase-Störungen, Verschwommensehen und Abgeschlagenheit. Unter Studienbedingungen mit strikt vorgegebenem Dosierungsregime ist das Hypotonie-Risiko größer als unter realen Bedingungen, in denen die Dosierung je nach Ansprechen individuell titriert wird.

In der Studie von Franscini 2002 [41] bekam ein Patient im zeitlichen Zusammenhang, d.h. zwei Stunden nach der ersten Irbesartan-Dosis ein Erythem und brach aus diesem Grund die Studie ab. Flynn [32] berichtete über Hautausschlag und Pruritus von milder Ausprägung, welche nicht zum Therapieabbruch führten.

In einem Einzelfallbericht über einen 12 Jahre alten Jungen mit Nephrotischem Syndrom und Nierentransplantat (Therapie: Mycophenolat, Sirolimus, Amlodipin, Metoprolol, Irbesartan) wurde über eine fortschreitende Anämie berichtet, die innerhalb von vier Wochen nach Absetzen von Irbesartan auf Normwerte zurückging. In den meisten Fällen jedoch ist eine mäßige Absenkung der Hb-Werte klinisch nicht relevant [56].

In zwei Studien [31,42] trat als schwere UAW eine Synkope bei jeweils einem Patienten auf. Der Zusammenhang zur Medikation war unklar. Der Patient in der Studie von Ellis bekam nach einer Therapiepause erneut Losartan in einer niedrigeren Dosierung und vertrug diese gut.

In 6 Studien [31,32,34,38,41,44] wurde über signifikant erhöhte Blutkaliumwerte berichtet, in 5 Studien [30,37,39,40,58] waren diese unverändert bzw. nicht signifikant erhöht. Der Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der Blutkaliumwerte und einer AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonist -Therapie gilt als sicher, sowohl bei Erwachsenen, als auch bei Kindern und Jugendlichen. Dieser Parameter ist während der Therapie regelmäßig zu überwachen. Auch die Serumkreatininspiegel sind zu überwachen. Die Erhöhung von Kalium- und Kreatininwerten im Serum können auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion hindeuten. Als unklar gilt ein Zusammenhang zu einer Leukopenie [30,33] und Thrombozytopenie [32]. In keinem Fall wurde über Husten berichtet, der nicht in Zusammenhang mit einem akuten Infekt oder Asthma stand. Dies ist - wie auch bei Erwachsenen - ein Vorteil gegenüber der ACE-Hemmer-Therapie.



Die Sicherheit der Kombination von ACE-Hemmern mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern und Jugendlichen lässt sich auf Grund der kleinen Fallzahlen mit den bisher zur Verfügung stehenden Daten noch nicht bewerten. Vermutlich ist das Risiko für eine Erhöhung der Blutkaliumwerte und möglicherweise für eine Verschlechterung der Nierenfunktion höher als unter Monotherapie. Die Überwachung der üblichen Parameter sollte hier noch engmaschiger erfolgen.

Als sicher gilt, dass AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Gabe in der Schwangerschaft embryotoxische Wirkungen haben. Diese ähneln den Schäden, die durch ACE-Hemmer in der Schwangerschaft hervorgerufen werden. Alwan et al. [59] untersuchten 15 Fallberichte von Schwangeren, die im 2. und/oder 3. Trimenon mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten therapiert wurden. Berichtet wird hier und in anderen Einzelfallberichten [48-50,53,60] über verminderte Fruchtwassermenge während der Schwangerschaft, fetale Wachstumsretardierung, Lungenhypoplasie, Extremitätenkontraktionen und -deformationen, neonatale Anurie, Schädelhypoplasie und Nierenschäden wie Niereninsuffizienz, Nierenvergrößerung, tubuläre Fehlbildungen und verdickte Nierenarterien. Gehäuft traten Totgeburten und Tod des Neugeborenen auf.

Vermutlich lassen sich die Effekte erklären durch starke fetale Blutdrucksenkung und in der Folge Minderperfusion der Organe, insbesondere der Niere, was zu den beschriebenen Phänomenen und Schädigungen führt. Wahrscheinlich ist die Aktivität des RAAS für die sich entwickelnde Niere des Fötus wichtig. Wird das RAAS pharmakologisch unterdrückt, so resultiert dies in strukturellen und funktionalen Entwicklungsstörungen der Niere, insbesondere tubulären Fehlbildungen. Mehrere Berichte verweisen auf die hohe Mortalität, z.B. fassten Bass et al. [47] 20 Fälle aus der Literatur zusammen, von denen neun für das Kind tödlich endeten, davon 3 Schwangerschaftsabbrüche, und Bald et al. [46] beschrieben sechs Todesfälle von neun beschriebenen Fällen. In einem Fall [49], in dem der Tod nach wenigen Tagen post partum auftrat, wurde zusätzlich zu den o.g. Schädigungen über eine fehlende Harnblase berichtet. Eine auffällig kleine Placenta nach Anwendung von Valsartan und Atenolol bis zur 24. Schwangerschaftswoche wurde bei Briggs et al. [50] beschrieben. Hier kam es zum intrauterinen Tod.

Aber auch benigne Verläufe kommen vor. So berichten Bos-Thompson et al. [48] über eine Schwangere, die bis zur 28. Schwangerschaftswoche Valsartan (80 mg/die) einnahm. Wegen einer Anhydramnie wurde Losartan abgesetzt, und die Symptomatik besserte sich. Das Neugeborene wurde bis zum Alter von 2,5 Jahren nachbeobachtet. Zu diesem Zeitpunkt wies es eine milde chronische Niereninsuffizienz auf. Die Wachstumsparameter waren normal, und es lag keine Entwicklungsverzögerung vor. Pietrement et al. [51] berichtet über einen Säugling, dessen Mutter bis zum Auftreten einer Oligohydramnie in der 33. Schwangerschaftswoche Telmisartan (40 mg/die) erhielt. Das Neugeborene hatte am zweiten Tag post partum ein akutes Nierenversagen, welches sich am 3. Tag normalisierte. Im Alter von 1,5 Monaten waren keine Auffälligkeiten zu verzeichnen.

Die genannten Berichte beziehen sich auf die Anwendung von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten im 2. und/oder 3. Trimenon. Es gibt kaum Informationen über die Auswirkungen der Therapie im 1. Trimenon. Aus Tierversuchen gibt es für diesen Zeitraum keine Hinweise auf teratogene Effekte [59]. Beim Menschen lässt sich das Risiko derzeit nicht beurteilen.

Für die Anwendung bei Jugendlichen ist zu berücksichtigen, dass weibliche Jugendliche im gebärfähigen Alter und ihre Eltern entsprechend aufgeklärt werden müssen. Eine Schwangerschaft muss vermieden werden. Falls eine Schwangerschaft eintreten sollte, ist die Therapie so schnell wie möglich umzustellen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorhandenen Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen das widerspiegeln, was wir bereits aus Erwachsenenstudien kennen.

Informationen zur Sicherheit werden allerdings mit Hilfe der Pharmakovigilanz kontinuierlich erweitert und beruhen nicht nur auf klinischen Studien. Insofern kann das Wissen darüber nur als vorläufig betrachtet werden. Es ist zu wünschen, dass hier in den nächsten Jahren viele unklare Zusammenhänge besser interpretiert werden können

## E: Pharmakokinetik

Daten zur Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen liegen für die Wirkstoffe Losartan, Irbesartan und Candesartan vor [33,45]. Tabelle 18 zeigt, für welche Altersgruppen jeweils Daten zur Verfügung stehen.

**Tabelle 18: Daten zur Pharmakokinetik: untersuchte Wirkstoffe und Altersgruppen**

<i>Wirkstoff</i>	<i>Alter der Probanden</i>	<i>Anzahl der Probanden</i>	<i>Sonstiges</i>
Losartan	3 Monate - 16 Jahre	47	
Irbesartan	6 - 16 Jahre	21	Daten für 2 jüngere Einzelfälle vorhanden (15 Monate und 5 Jahre alt)
Candesartan	6 - 17 Jahre	22	

Die Daten zur Pharmakokinetik von Losartan stammen aus einer Studie des Herstellers Merck, Sharp & Dohme. Die Ergebnisse wurden der britischen Zulassungsbehörde MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) vorgelegt und sind auf deren Homepage frei zugänglich ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)).

In dieser Studie wurde die Pharmakokinetik von Losartan (Dosierung 0.54 – 0.77 mg/kg) und dessen Metabolit Exp-3174 in vier verschiedenen Altersstufen (1-23 Monate, 2-5 Jahre, 6-11 Jahre, 12-16 Jahre) untersucht.

Die Werte für  $C_{\max}$ , AUC und  $t_{\max}$  waren in allen vier Altersgruppen vergleichbar. Da Losartan zum Zeitpunkt der Studie (bei MHRA veröffentlicht in 2004) für Kinder unter sechs Jahren keine Bedeutung hatte, wurden die Daten der 6-16 jährigen gepoolt und mit der Pharmakokinetik bei Erwachsenen verglichen. In Tabelle 19 sind die Daten dargestellt. Auch hier zeigt sich, dass alle Parameter in der gleichen Größenordnung liegen. Die Variabilität von AUC und  $C_{\max}$  ist bei den Kindern und Jugendlichen größer als bei den Erwachsenen.

Aus diesen Daten lässt sich ableiten, dass eine gewichtsbezogene Dosierung analog der bei Erwachsenen üblichen Dosis (0.7 mg/kg) für Kinder und Jugendliche empfohlen werden kann. Kinder mit stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) und mit eingeschränkter Leberfunktion wurden nicht in die Untersuchungen einbezogen. Für diese Patientengruppe lässt sich derzeit keine Empfehlung aussprechen. Voraussetzung für diese Empfehlung ist, dass der Zusammenhang zwischen den pharmakokinetischen Kenngrößen und der Pharmakodynamik bei Erwachsenen und Kindern gleich ist, d.h. gleiche Blutspiegel gehen mit gleichen klinischen Wirkungen einher. Obwohl man davon nicht ohne Weiteres ausgehen kann, wird das in den meisten pädiatrischen Pharmakokinetik-Studien zurzeit vorausgesetzt.

**Tabelle 19: Vergleich der pharmakokinetischen Daten des Exp-3174 bei Erwachsenen und 6-16 jährigen Probanden**

**SD= Standardabweichung**

	<i>Erwachsene</i> <i>n= 12</i>	<i>6-16 Jahre</i> <i>n= 25</i>
AUC (ng·h/ml) ± SD	1685 ± 452	1866 ± 1076
C <sub>max</sub> (ng/ml) ± SD	212 ± 73	222 ± 127
T <sub>1/2</sub> (h) ± SD	7.4 ± 2.4	5.6 ± 1.2
T <sub>max</sub> (h, Median)	3.5	4.1

Die Pharmakokinetik von Irbesartan bei Kindern und Jugendlichen wurde von Sakarcan et. al. untersucht [45]. In der Altersgruppe der Kinder unter 6 Jahren wurden nur zwei Probanden untersucht, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll. Die pharmakokinetischen Kenngrößen der Altersgruppen 6-12 Jahre (n=9) und 13-17 Jahre (n=12) wurden mit denen einer Gruppe junger Erwachsener im Alter von 24-38 Jahren verglichen (Abbildung 17 und Abbildung 18). Die Dosierung betrug in allen Altersgruppen 2 mg / kg Körpergewicht. Auch hier ist ersichtlich, dass die Werte aller Gruppen in der gleichen Größenordnung lagen. Die Eliminationshalbwertszeit betrug 2 Stunden bei den 6-12- und bei den 13-17-jährigen (Range 1 bis 4 Stunden bzw. 1.5 bis 4 Stunden). Geschlechtsspezifische Unterschiede waren nicht feststellbar.

Auch hier lässt sich folgern, dass Irbesartan gewichtsbezogen dosiert werden kann. Hierbei werden die bei Erwachsenen üblichen Dosierungen gewichtsbezogen linear heruntergerechnet.

Abbildung 17:  $C_{\max}$  (ng/ml) von Irbesartan in drei Altersgruppen

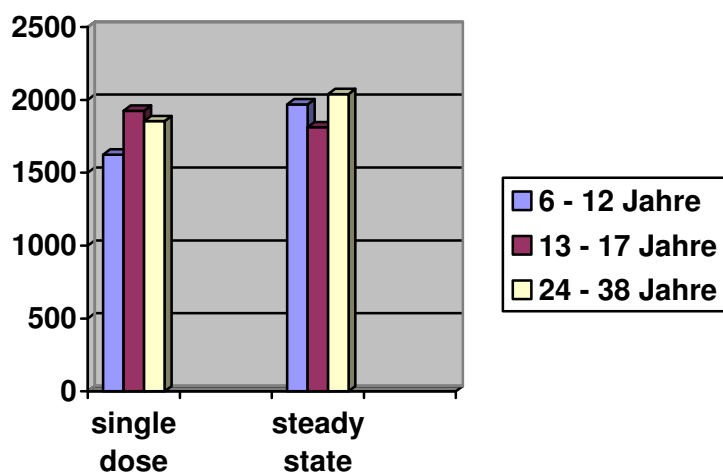
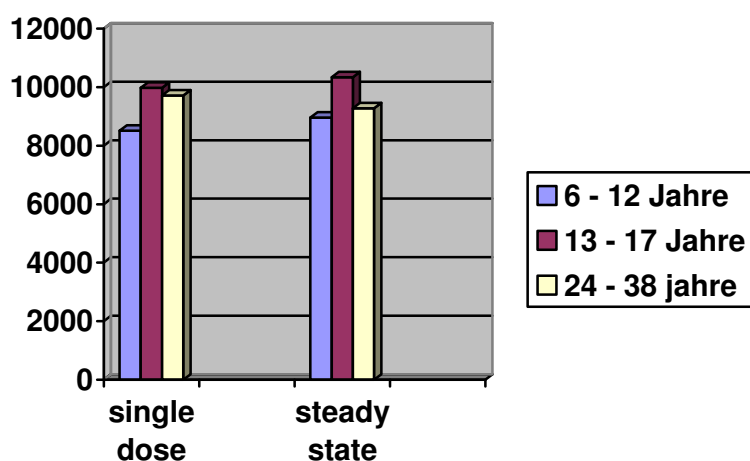


Abbildung 18: AUC (ng·h / ml) von Irbesartan in drei Altersgruppen



Die Pharmakokinetik von Candesartan wurde als sekundärer Endpunkt in einer Subgruppe der Wirksamkeitsstudie von Trachtman [33] untersucht. Die Dosierung betrug hier einheitlich 16 mg, ein Körpergewicht von mindestens 25 kg war Einschlusskriterium. Die wichtigsten Ergebnisse in den beiden untersuchten Altersgruppen zeigt Tabelle 20.

Tabelle 20: Pharmakokinetische Daten von Candesartan in zwei Altersgruppen

	6 – 11 Jahre <i>n</i> =12	12 – 17 Jahre <i>n</i> =10
AUC (nmol·h/l)	2728	3060
$C_{\max}$ (nmol/l)	334	397
$T_{\max}$ (h, Median)	4.3	4.3

Die Wirkung von Candesartan war bei schwarzen Kindern und Jugendlichen etwas schwächer als bei hellhäutigen. Auch dies ist bereits aus Studien mit Erwachsenen bekannt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die drei Wirkstoffe Losartan, Irbesartan und Candesartan bei Kindern ab 6 Jahren und Jugendlichen eine Pharmakokinetik aufweisen, die mit der bei Erwachsenen vergleichbar ist. Insofern kann die Dosis für alle genannten Wirkstoffe gewichtsbezogen ermittelt werden.

## ***Diskussion***

Aus umfangreichen klinischen Studien mit Erwachsenen (z.B. LIFE, SCOPE, VALUE) ist bekannt, dass AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten in der Hypertoniebehandlung hinsichtlich des Endpunktes Gesamtmortalität gleichwertig zu anderen Antihypertonika-Gruppen sind [1,61]. Für Subgruppen wie Patienten mit Diabetes oder Nierenerkrankungen haben ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Vorteile in Bezug auf renale Endpunkte gegenüber anderen Wirkstoffgruppen. ACE-Inhibitoren und AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten sind hier zurzeit als gleichwertig anzusehen, bei diabetischer Nephropathie bei Typ-2-Diabetes mellitus gelten allerdings AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten als Mittel der Wahl, bei Typ-1-Diabetes mellitus die ACE-Hemmer [62,63]. Ob dies tatsächlich auf klinischen Unterschieden beruht, ist zu bezweifeln. Vermutlich haben die Hersteller hier lediglich die vorhandenen Studienlücken genutzt [64].

Die Kombinationstherapie aus ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Erwachsenen wurde kürzlich in einer Metaanalyse untersucht [65]. Sie senkt eine Proteinurie unabhängig von der Grunderkrankung stärker als die Monotherapie. Da unter Kombinationstherapie das Risiko für UAWs wahrscheinlich größer ist, ist sie nur für schwere Krankheitsverläufe eine therapeutische Option und kann für unkomplizierte Hypertonie nicht empfohlen werden [66].

Die klinische Bedeutung der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten und anderer Antihypertensiva bei Kindern und Jugendlichen wurde 2006 von Simonetti untersucht [67]. In dieser Übersichtsarbeit kam er zu dem Ergebnis, dass AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern den Blutdruck um 10,5 systolisch und um 6,9 diastolisch senken, eine Proteinurie wird um 59% gesenkt. Die Untersuchung weist einige Schwächen auf. So wurden kontrollierte und nicht kontrollierte Studien in der Auswertung vermischt, Mediane wurde teilweise als Mittelwerte interpretiert. Das Ergebnis deckt sich aber trotzdem mit den Resultaten dieser Übersichtsarbeit, die auch aktuellere Studien einbezieht.

In der vorliegenden Systematischen Übersichtsarbeit sind alle Zielparameter (Blutdruck, Proteinurie) Surrogatparameter. Studien mit klinischen Endpunkten liegen nicht vor. Sie sind bei Kindern mit Hypertonie und Nierenerkrankungen nicht durchführbar. Klinisch relevante Endpunkte wie kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität, Dialyse und Nierentransplantation ereignen sich in der Regel erst nach längerem Krankheitsverlauf. Deswegen bleibt hier nur die Möglichkeit, Studien in einem überschaubaren Zeitraum mit Surrogatparametern durchzuführen. Wichtig ist es, zu klären, wie gut diese Surrogatparameter mit klinischen Endpunkten korrelieren. Der Zusammenhang zwischen Hypertonie und kardiovaskulären Ereignissen bzw. Endorganschäden bei Erwachsenen gilt als gut belegt. Auch bei Kindern und Jugendlichen gibt es zunehmende Evidenz, dass Hypertonie nicht benigne ist, sondern eine Korrelation besteht zu linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) und zu frühen

kardiovaskulären Erkrankungen [68]. Auch die Proteinurie als Surrogatparameter gilt inzwischen als guter Prediktor für die Progredienz von Nierenerkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen [23]. Dies wird bereits in der Leitlinie der US-amerikanischen „National Kidney Foundation“ erwähnt [69]. Auch für Kinder gibt es Daten. Yoshikawa wies 2001 darauf hin, dass bei Kindern mit IgA-Nephropathie der Schweregrad der Proteinurie mit der Prognose korreliert [70]. Eine chinesische Studie mit 204 Kindern konnte diesen Zusammenhang bestätigen [71]. Des Weiteren konnte in einer prospektiven Studie mit 55 hypertensiven Jugendlichen gezeigt werden, dass Mikroalbuminurie ein aussagekräftiger Prediktor für LVH ist [72]. Die pathophysiologischen Mechanismen, die bewirken, dass eine Proteinurie zum progressiven Verlust der Nierenfunktion führt, sind teilweise bekannt und ausführlich in der Literatur dargestellt [73]. Vor diesem Hintergrund kann man nach derzeitigem Kenntnisstand davon ausgehen, dass die Surrogatparameter Hypertonie und Proteinurie bei Kindern und Jugendlichen relevant für klinische Endpunkte sind.

Die Datenanalyse in dieser Systematischen Übersichtsarbeit zeigt, dass AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten im Vorher-Nachher-Vergleich den systolischen Blutdruck um 10.5 mmHG (95% KI 9.8;11.2) und den diastolischen Blutdruck um 6.4 mmHg (95% KI 5.8;7.0) senken (berechnet aus den 4 großen kontrollierten Studien). Die Frage ist, wie diese Differenz zu deuten ist. Wir wissen, dass auch Placebo eine blutdrucksenkende Wirkung hat [74]. In der Placebogruppe der einzigen großen Studie, die primär einen Placebovergleich durchführte[33], wurde der systolische Blutdruck um 3.8 mmHg und der diastolische Blutdruck um 1.7 mmHg gesenkt. Die Placebogruppen der anderen drei großen Studien [28,31,32] haben unmittelbar vor der Placebophase eine Verumtherapie erhalten. Da es keine Auswaschphase zwischen den Phasen gab, ist nicht auszuschließen, dass Verum auch in die 14-tägige Placebophase nachwirkt. Die Daten der Placebogruppen dieser Studien haben deshalb leider nur eine geringe Aussagekraft. Es ist zu bedauern, dass hier nur als sekundäre Fragestellung die Wirksamkeit gegen Placebo untersucht wurde, insbesondere, da es sich in den USA um zulassungsrelevante Studien handelte. Die FDA (Food and Drug Administration, US-amerikanische Zulassungsbehörde) hat zwar offiziell dieses sog. Typ-C-Design (Dosisfindungsstudie) für die Durchführung von Kinderstudien mit Antihypertensiva empfohlen. Dieses Design, in dem primär alle Kinder eine wirksame Therapie erhalten, ist zwar ansprechend für Ethikkommissionen und Eltern und deshalb leichter durchführbar. Es ist aber ein schwaches Design, um einen Wirksamkeitsnachweis zu führen [75]. Die Irbesartan-Studie [31] scheiterte, wie Benjamin et al. durch Auswertung der Originaldaten zeigen konnten, zusätzlich daran, dass die Dosisgruppen so dicht beieinander lagen, dass es zu Überschneidungen kam, wenn man die gewichtsbezogene Dosierung in mg/kg/die zugrunde legte. Diese Studie hat dazu geführt, dass 2004 die Zulassung für Irbesartan für Kinder und Jugendliche von der FDA zurückgezogen wurde. Hier hätte die FDA genauer hinschauen müssen, und der Hersteller hätte sich mehr Mühe mit dem Design der Studie geben müssen. Die Tatsache, dass in den Gruppen der Dosisfindungsstudien keine eindeutige Korrelation zwischen Dosis und Höhe der Blutdrucksenkung nachweisbar war, bestätigt die Notwendigkeit einer individuellen Dosistitration. Bei manchen Kindern reicht bereits die niedrigste Dosis aus, um eine zufrieden stellende Blutdrucksenkung zu erzielen, manche brauchen eine entsprechend höhere Dosis, um das gleiche Ziel zu erreichen. Praktisch heißt das, dass die Therapie mit einer niedrigen gewichtsbezogenen Dosierung eingeleitet werden sollte und bei unzureichender Blutdrucksenkung z.B. nach 1-2 Wochen gesteigert werden sollte. Bei Erreichen der Maximaldosis kann dann falls erforderlich eine Kombinationstherapie erfolgen.

Flynn diskutierte die Frage, ob der Einsatz von Placebo in pädiatrischen Hypertoniestudien überhaupt ethisch vertretbar sei [74]. Er kam zu dem Ergebnis, dass bestimmte Voraussetzungen dafür erfüllt sein müssen:

- kurze Studiendauer (maximal 4-8 Wochen)
- milde bis mittelgradige Hypertonie
- keine kardiovaskulären Ereignisse in der Vorgeschichte
- engmaschige Überwachung während der Studie
- Ausschluss von Patienten mit sekundärer Hypertonie
- Ausschluss von Patienten mit Begleiterkrankungen wie Diabetes und Nephropathien.

Auch Smith et al. [76] kommen durch eine Auswertung von 10 Kinderstudien mit Antihypertensiva (darunter auch die Irbesartan- und die Losartan-Studie [28,31]) zu dem Ergebnis, dass die kurzfristige Placebo-Therapie von 2-4 Wochen sicher zu sein scheint. Im Umkehrschluss heißt das, dass für alle schwerer erkrankten Kinder wie Diabetiker, Kinder mit Nierenerkrankungen, Kinder mit anderen Begleiterkrankungen, placebo-kontrollierte Studien als unethisch betrachtet werden. Für diese Kinder bleibt nur die Möglichkeit, auch zweit- oder drittklassige Evidenz für Therapieentscheidungen und ggf. auch für Zulassungsentscheidungen heranzuziehen. Randomisierte kontrollierte Therapiestudien, in denen gegen die bisher übliche Therapie getestet wird, sind zwar auch möglich, müssen aber so engmaschig überwacht werden, dass frühe Trends zu Gunsten der einen oder anderen Therapie erkannt werden. Allerdings scheitern diese Studien bei seltenen Erkrankungen daran, dass nicht genug Probanden zur Verfügung stehen, um eine ausreichende Power (dies ist die Wahrscheinlichkeit, mit der ein vorhandener Unterschied auch nachgewiesen werden kann) zu erreichen. Die Wirkung von Antihypertensiva in der Population, die am dringendsten einer antihypertensiven Therapie bedarf, kann also nicht in placebo-kontrollierten Studien getestet werden. Für Kinder mit solchen seltenen chronischen Erkrankungen ist es dringend erforderlich, alternative Methoden der Wissensfindung zu entwickeln. Sinnvoll wäre eine großflächige, indikationsbezogene Einführung von Registern, wie auch Smith et al. in Bezug auf die MPGN Typ II (Membranoproliferative Glomerulonephritis Typ II oder dense deposit disease) fordern [77]. In 10 bis 20 Jahren könnten wir aus Registern mit epidemiologischen Methoden wichtige Daten zu klinischen Endpunkten (Morbidität, Mortalität) gewinnen. Sinnvoll wäre eine internationale Harmonisierung der Register, sodass Ergebnisse aus verschiedenen Ländern zusammengeführt werden könnten.

Die bisherigen Erkenntnisse zur Sicherheit der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern und Jugendlichen basieren auf vergleichsweise wenigen Daten. Für die Erkennung seltener UAWs reicht das nicht aus. Nach derzeitigem Kenntnisstand handelt es sich um eine Arzneistoffgruppe, die auch bei Kindern und Jugendlichen gut verträglich ist. In den Kinderstudien treten keine UAWs auf, die über das hinausgehen, was aus Erwachsenenstudien bekannt ist. Die Häufigkeit von Reizhusten liegt bei AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten auf Placeboniveau [78]. Dies ist ein Vorteil gegenüber den ACE-Hemmern. Auch das Risiko für Angioödem ist offensichtlich geringer als bei ACE-Hemmern [78-80].

Eine australische Studie, die akzidentelle Vergiftungen im Kindesalter untersuchte [81], kam zu dem Ergebnis, dass es bei 10 gemeldeten Vergiftungsfällen mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten zu keinem schweren Zwischenfall kam. Nur ein 14 Monate alter Junge zeigte vorübergehend einen schwankenden Gang, der auf einen niedrigen Blutdruck zurückzuführen war. Alle anderen Fälle verliefen ohne klinische Symptomatik. Die Autoren folgern, dass akzidentelle Vergiftungen mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern in einer Dosis < 2 DDD (defined daily doses, definierte Tagesdosen) zu Hause überwacht werden können, wenn das Kind asymptomatisch ist.

Hinsichtlich der Kombinationstherapie von ACE-Hemmern mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten ist die Datenlage zur Sicherheit noch dünner. Ellis et al. [82] warnen vor dem kombinierten Gebrauch. Wenn überhaupt, sollte die Kombination nur unter größter Vorsicht angewendet werden. Er verweist auf eigene klinische Erfahrungen. Von 70 Kindern zwischen 4 und 17 Jahren mit Proteinurie, die er mit Losartan behandelt hatte, entwickelten drei Kinder eine klinisch signifikante Hyperkaliämie. Es handelte sich hierbei um die einzigen drei Kinder aus dieser Fallreihe, die gleichzeitig Lisinopril oder Enalapril erhielten, um den antiproteinurischen Effekt zu erhöhen. Die Überwachung von Kindern unter Kombinationstherapie von ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten sollte in jedem Fall noch engmaschiger als unter Monotherapie erfolgen.

Die untere Altersgrenze für die Anwendung der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten ist derzeit bei einem Jahr anzusetzen. Für Kinder jünger als 12 Monate gibt es aktuell keinerlei Daten. Die Anwendung bei Neugeborenen ist ausdrücklich nicht zu empfehlen. Angiotensin II ist nicht nur für die pränatale, sondern auch für die frühe postnatale Phase der Nierenentwicklung wichtig [43,63].

Für die Überwachung unter Therapie mit AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern empfehlen Feld et al. [68] die Kontrolle von BUN, Kreatinin und Elektrolyten zunächst nach einer Woche und dann eine Woche nach jeder Dosisänderung. Nach erfolgter Einstellung hält er ein Monitoring im Abstand von 3-6 Monaten für angemessen. Der Schweregrad der Erkrankung sollte hier aber im Einzelfall maßgeblich sein.

Unter dem Aspekt der Therapietreue (Compliance) sind gerade bei jungen Kindern Geschmack und eine kindgerechte Darreichung zu berücksichtigen. In einer kleinen Studie von Meier et al. [83] wählten 18 von 21 Kindern aus 5 angebotenen AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten Candesartan aus, 3 Kinder wählten Telmisartan. Auch Simonetti hält Candesartan Tabletten wegen des neutralen Geschmacks und der relativ kleinen Größe für die Anwendung bei Kindern geeignet [43].

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten auf Grund ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Hypertonie und Nephropathien unterschiedlicher Genese im Kindes- und Jugendalter eine Rolle spielen können. Sie müssen eingeordnet werden in ein Konzept, dass nichtmedikamentöse und medikamentöse Maßnahmen umfasst und individuelle Krankheitskonstellationen berücksichtigt.

Das Ziel für eine optimale Blutdrucksenkung ist noch unklar, aber auf jeden Fall abhängig von den individuellen Risikofaktoren. Seikaly et al. empfehlen, den Blutdruck bei Kindern und Jugendlichen auf die 80. bis 90. Perzentile, bezogen auf Alter, Geschlecht und Körpergröße, einzustellen. Als Mittel der 1. Wahl sieht er ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten und Calciumkanalblocker und bei Bedarf Diuretika als Kombipartner [22]. Wuehl et al. schlagen für Kinder mit chronischen Nierenerkrankungen unabhängig von der zugrunde liegenden Störung einen Zielblutdruck unterhalb der 75. Perzentile vor [84]. Die gleichen Autoren empfehlen, eine Proteinurie auf unter 300 mg/m<sup>2</sup>/die zu senken. Dies scheint mit einer maximalen nephroprotektiven Wirkung einherzugehen. Alle diese Empfehlungen sind nicht evidenzbasiert. Neueste Erkenntnisse zum Zielblutdruck bei Nierenerkrankungen liefert die kürzlich beendete ESCAPE-Studie mit Ramipril, deren Ergebnisse vor kurzem vorgestellt wurden [73]. 385 Kinder und Jugendliche mit chronischer Niereninsuffizienz wurden zu zwei Gruppen mit unterschiedlichem Zielblutdruck randomisiert und 5 Jahre lang beobachtet. Primäre Endpunkte waren ein 50%iger Verlust der GFR (glomerulären Filtrationsrate) oder eine terminale Niereninsuffizienz. In der Gruppe mit konventioneller Blutdruckeinstellung (Ziel 50. bis 90. Perzentile) wurde der primäre Endpunkt von 26.9% der Patienten erreicht, in der Gruppe mit intensivierter Einstellung (Ziel < 50. Perzentile) nur von 15.5%. Die Studie zeigt, dass gerade bei Kindern mit Nephropathien der Zielblutdruck noch weiter nach unten korrigiert werden sollte als bisher üblich.



Ein weiteres potentielles Einsatzgebiet für AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern und Jugendlichen ist das Marfan's Syndrom. Diese autosomal dominant vererbte Bindegewebserkrankung tritt mit einer Inzidenz von 1:5000 auf und geht mit verschiedenen Störungen in zahlreichen Organen einher [85]. Die häufigste kardiovaskuläre Störung beim Marfan's Syndrom zeigt sich in einer Dilatation und Dissektion der Aortenwurzel, welches die häufigste Todesursache bei dieser Erkrankung ist [86]. Im Mausmodell für Marfan's Syndrom zeigte sich, dass die Gewebestruktur der Aorta unter Losartan normal blieb, während sie sich unter Propranolol und Placebo verschlechterte [87]. Erste Klinische Daten belegen den Nutzen auch beim Menschen. Zur Zeit laufen klinische Studien auch mit Kindern und Jugendlichen [85].

Der Kenntnisstand über die Anwendung der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten in der Pädiatrie wird sich in den nächsten Jahren voraussichtlich vergrößern. Es gibt einige Hinweise auf laufende pädiatrische Studien in der Literatur, z.B. die ACEARB-Studie [85,88]. Das von der FDA eingerichteten Studienregister ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) und das Studienportal der International Federation of Pharmaceutical Manufacturers ([www.ifpma.org](http://www.ifpma.org)) führen weitere Studien von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten an Kindern auf. Bleibt zu hoffen, dass die Erkenntnisse zeitnah von den Zulassungsbehörden aufgenommen werden und dass die sichere Anwendung im klinischen Alltag durch Instrumente der Pharmakovigilanz langfristig unterstützt wird.

## 4. Methoden zur Evidenzgewinnung in der Pädiatrie

### Grenzen von RCTs in der Pädiatrie

Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit zeigen, dass die Aussagekraft von RCTs in der untersuchten Fragestellung begrenzt ist. In Bezug auf die Wirksamkeit der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten können wir folgern, dass Losartan, Irbesartan und Candesartan in der Altersgruppe 6-16 Jahre und Valsartan in der Altersgruppe 1-6 Jahre den Blutdruck um durchschnittlich 10.5 / 6.9 mm Hg senken. Diese Werte sind, obwohl sie aus RCTs stammen, nicht placebokorrigiert. Für die Aussage, dass AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten eine Proteinurie um ca. 30% bis 60% senken, können wir uns nur auf beschreibende Studien mit Evidenzlevel IV berufen (Tabelle 21).

**Tabelle 21: Die Evidenzhierarchien nach <http://www.cochrane.de/de/gradesys.htm>**

Stufe	Evidenz-Typ
Ia	wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
Ib	wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
IIa	wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien
III	mehr als eine methodisch hochwertige nicht experimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien

Die wirklich relevanten Fragen im klinischen Alltag sind aber die Fragen nach Morbidität, Mortalität und Lebensqualität in der Langzeitperspektive. Für chronisch kranke Kinder, die in den RCTs ausgeschlossen sind, stellt sich die Frage, ob ein effektiver Organschutz (Herz, Niere, Gefäße) erzielt werden kann. Für chronisch nierenkranke Kinder ist relevant, ob sich der Zeitpunkt der Dialyse oder der Nierentransplantation durch medikamentöse Therapien hinauszögern lässt. Auf diese klinisch relevanten Fragen werden wir auch in Zukunft keine Antworten mit Hilfe von RCTs erhalten.

Was sind die Gründe, die die Durchführung von RCTs in der Pädiatrie im Allgemeinen und bei Kindern mit Nierenerkrankungen und Bluthochdruck im Speziellen limitieren?

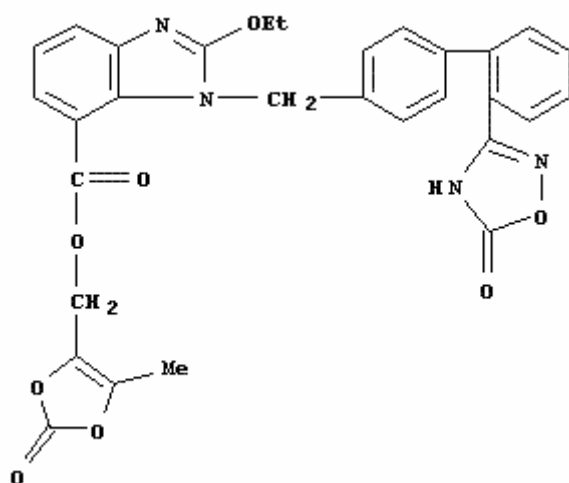
1. Gerade bei seltenen chronischen Erkrankungen ist die Probandenzahl zu klein für die Durchführung von RCTs mit einer genügend großen Power.
2. Eine Randomisierung gilt bei schweren Krankheitsverläufen und bei chronischen Erkrankungen als unethisch [74,76].
3. Bei chronischen Erkrankungen mit langen Krankheitsverläufen liegen klinische Endpunkte unter Umständen Jahre bis Jahrzehnte in der Zukunft. Dies lässt sich in RCTs nicht erfassen.
4. Die Langzeit-Überwachung von Arzneimittel-Therapien und die Erfassung seltener UAWs ist mit RCTs nicht möglich [89,90].

In vielen Fällen von chronischen Erkrankungen in der Pädiatrie ist die Entwicklung von Therapieempfehlungen auf Basis der evidenzbasierten Medizin nahezu unmöglich. Manche Behandlungsleitlinien für seltene chronische Erkrankungen bei Kindern basieren auf Fallreihen, Tierversuchen, genetischen Forschungsergebnissen und Konsensprozessen von Fachleuten [77,91].

Erschwerend kommt hinzu, dass für pharmazeutische Hersteller der Anreiz für die Durchführung von Kinderstudien mit Arzneimitteln, die schon länger am Markt sind, trotz insgesamt verbesserter gesetzlicher Rahmenbedingungen immer noch gering ist. Die EU-Kinderarzneimittelverordnung von 2006 wurde zwar entwickelt mit dem Ziel, die Durchführung von klinischen Studien an Kindern zu fördern [92]. Sie greift aber bevorzugt bei Neuzulassung von Arzneimitteln. So muss seit Juli 2008 bei jedem Antrag auf Neuzulassung ein pädiatrisches Prüfkonzept (PIP = Pediatric Investigation Plan) vorgelegt werden ([www.bfarm.de/clin\\_030/nn\\_1198640/DE/Arzneimittel](http://www.bfarm.de/clin_030/nn_1198640/DE/Arzneimittel)). Bei bestehenden Zulassungen muss nur bei Antrag auf Änderung oder Erweiterung ein PIP erstellt werden. Dies gilt nicht für Generika und nicht für Arzneimittel, die seit mehr als zehn Jahren allgemein medizinisch verwendet werden. Somit greift die EU-Verordnung für viele in der Pädiatrie verwendete Arzneimittel nicht. Hier ist von Seiten der Hersteller nicht mehr viel zu erwarten. Der Pädiatrie-Ausschuss der EMA (European Medicines Agency) hat eine Liste mit Arzneimitteln veröffentlicht, die sogenannten „Pediatric needs“, die aufführt, für welche Wirkstoffe ein Forschungsbedarf für pädiatrische Anwendungen (Wirksamkeit, Sicherheit, Dosierung, kindgerechte Formulierung) besteht. In dieser Liste finden sich auch vier Stoffe aus der Gruppe der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten (Tabelle 22). Diese Liste hat jedoch keinen verpflichtenden Charakter für die pharmazeutischen Hersteller.

Die Firma Takeda hat einen PIP für den Wirkstoff Azilsartanmedoxomil (Abbildung 19), einen neuen Vertreter der Stoffgruppe, vorgelegt (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/000237-PIP01-08-M01.pdf>). Die dort geplanten Studien sollen bis April 2021 abgeschlossen sein.

**Abbildung 19:** Azilsartanmedoxomil (<http://www.sinoapi.com/product-view.asp?cas=863031-21-4>)



Außerdem liegt bei der EMA für Losartan (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/9663008en.pdf>) und Valsartan (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/000005-PIP01-07.pdf>) ein PIP vor.

**Tabelle 22: Überprüfung des Bedarfs an Arzneimitteln für die Pädiatrie durch die European Medicines Agency (EMA) (Auszug aus <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/43964906en.pdf>)**

AT II-RECEPTOR ANTAGONISTS	
<b>IRBESARTAN</b>	
<i>Authorised indication</i>	Hypertension, Renal disease
<i>Authorised age group</i>	Adults
<i>Authorised dose</i>	-
<i>Authorised formulation</i>	75 mg tablet, 150 and 300 mg tablet and 75 mg, 150 mg, 300 mg filmcoated tablet
<i>Needs</i>	Extension of the indication (efficacy, safety data and dose) to all age groups Age appropriate formulation
<b>CANDESARTAN</b>	
<i>Authorised indication</i>	Hypertension
<i>Authorised age group</i>	Adults
<i>Authorised dose</i>	-
<i>Authorised formulation</i>	4 mg, 8 mg and 16 mg tablet
<i>Needs</i>	Extension of the indication (efficacy, safety data and dose) to all age groups
<b>VALSARTAN</b>	
<i>Authorised indication</i>	Hypertension
<i>Authorised age group</i>	Adults
<i>Authorised dose</i>	-
<i>Needs</i>	Extension of the indication (efficacy, safety data and dose) to all age groups Age appropriate formulation
<b>TELMISARTAN</b>	
<i>Authorised indication</i>	Essential hypertension
<i>Authorised age group</i>	Adults
<i>Authorised dose</i>	-
<i>Needs</i>	<i>Needs</i> Extension of the indication (efficacy, safety data and dose) to all age groups Age appropriate formulation

Selbst wenn es aufgrund von Studien in den nächsten Jahren Zulassungen von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten für Kinder geben sollte, was zu begrüßen wäre, so bleibt doch eine Unsicherheit in Bezug auf die Anwendung bei chronisch kranken Kindern und in Bezug auf Indikationen, die außerhalb der Zulassungen liegen. Kinder mit chronischen Nierenerkrankungen werden voraussichtlich sowohl in den durchzuführenden klinischen Studien als auch in den Zulassungen außen vor bleiben.

## Alternative Methoden zur Verbesserung von Pharmakotherapien bei Kindern

Mit welchen Methoden ist es überhaupt möglich, in der Pädiatrie zu Erkenntnissen zu kommen, die über die Ergebnisse von RCTs hinausgehen?

In dieser Frage besteht ein großer Forschungsbedarf. Es gibt aber bereits Ansätze von alternativen Methoden zur Verbesserung von Pharmakotherapien bei Kindern.

Einige seien hier kurz vorgestellt:

1. Individualisierte Medizin durch Pharmakogenomik [93]. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass bestimmte SNPs (single nucleotide polymorphism) auf definierten Genen assoziiert sind mit dem Ansprechen auf bestimmte Medikamente [94]. So ließ sich zeigen, dass bei der akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern Responder auf bestimmte Chemotherapeutika im Vorfeld definiert werden konnten, was bei schweren progredienten Erkrankungen ein großer Vorteil ist.  
Auch könnten bestimmte schwere UAWs individuell vorhergesagt und damit vermieden werden. Ein kanadisches Projekt -Genetic Approaches to Therapy in Children- versucht, prädiktive genomische Marker für schwere UAWs bei Kindern zu identifizieren. Ob und wann diese Methoden Einzug in den klinischen Alltag finden, ist fraglich.
2. Individualisierte Medizin durch Therapeutisches Drug Monitoring. Dadurch kann auf Grundlage von Blutspiegelbestimmungen die Erhaltungsdosis berechnet werden, mit dem Ziel, die Wirkung sicherzustellen und UAWs durch Überdosierung zu vermeiden.
3. Simulationsmethoden können auf verschiedene Arten zu einer verbesserten Arzneimitteltherapie bei Kindern beitragen. Durch die Berechnung von Dosis-Wirkungsbeziehungen mittels Pharmakokinetik-Pharmakodynamik-Modelling (PK-PD-Modelling) können begründete Empfehlungen für Kinderdosierungen gegeben werden. Die Planung von Kinderstudien könnte damit effektiver gemacht werden, weil die Gefahr, eine Studie mit nicht entsprechender Dosierung durchzuführen, verringert wird [95,96]. Durch umfangreiche Simulationen lässt sich möglicherweise auch die Kinetik von neuen Arzneistoffen bei Kindern unterschiedlichen Alters und unterschiedlicher Reife vorausberechnen [97]. Diese Methoden befinden sich noch in den Kinderschuhen.
4. Die Führung von Krankheitsregistern oder Therapieregistern kann für eine Vielzahl unterschiedlicher pädiatrischer Fragestellungen entwickelt werden. Diese Methode wird im folgenden Abschnitt ausführlich erläutert.

## Register als Methode in der Pädiatrie

Die WHO (World Health Organisation) definiert „Register“ folgendermaßen:

„a file of documents containing uniform information about individual persons, collected in a systematic and comprehensive way, in order to serve a predetermined purpose“ [90]. Etwas weniger allgemein gehalten ist die Definition der US-amerikanischen Agency for Healthcare Research and Quality: “A patient registry is an organized system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical and other) to evaluate specified outcomes for a population defined by a particular disease, condition or exposure, and that serves a predetermined scientific, clinical or policy purpose(s)” [98].

Bei dem, was allgemein in der Medizin als “Register” bezeichnet wird, handelt es sich hinsichtlich Fragestellung, Design und Qualität um höchst heterogene Datensammlungen.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine international einheitliche und anerkannte „Good Registry Practice“. Unter anderem deshalb sind Register auch nicht in Evidenzhierarchien als

Methode vertreten. Diskussionen darüber, unter welchen Umständen Register zum Erkenntnisgewinn auch im Rahmen der evidenzbasierten Medizin beitragen könnten, haben aber bereits begonnen [99,100]. Auch gibt es bereits qualitativ hochwertige Literatur, die sich mit „Good Registry Practice“ beschäftigt [98,101].

In der Literatur findet sich eine Fülle von möglichen Fragestellungen und Zielen für Register [90,100-105]:

1. Epidemiologische Forschung: Inzidenz und Prävalenz von Erkrankungen, in Bezug auf räumliche und zeitliche Verteilung
2. Erforschung der Ätiologie von Erkrankungen
3. Erforschung von prognostischen Faktoren, Erfolg von Präventivmassnahmen kontrollieren
4. Subgruppen mit hohem Krankheitsrisiko identifizieren
5. Planung von Gesundheitsdiensten und Versorgungsstrukturen
6. Überprüfung und Verbesserung der Qualität der Versorgung (z.B. Förderung der Leitlinien-treue)
7. Übertragbarkeit von Ergebnissen aus RCTs in den klinischen Alltag testen (treatment effectiveness)
8. Sicherheitsmonitoring von Medikamenten und Dienstleistungen
9. Rekrutierung von Patienten für klinische Studien
10. „benchmarking“ einzelner Zentren

In Deutschland hat sich in der Pädiatrie besonders das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) in den letzten Jahrzehnten sehr verdient gemacht. Durch das Register und seine Vernetzung mit Therapieoptimierungsstudien konnten in der Kinderonkologie erhebliche Fortschritte in der Therapie erzielt werden ([www.kinderkrebsregister.de](http://www.kinderkrebsregister.de)).

Diese positiven Erfahrungen sollten dazu ermutigen, auch für andere pädiatrische Erkrankungen Register einzuführen.

Im folgenden Kapitel wird ein Krankheitsregister für Kinder und Jugendliche mit präterminalen chronischen Nierenerkrankungen entworfen.

## **5. Registerentwurf: Präterminale chronische Nierenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen: „NIKI“-Register**

### ***Aufgabe und Zeitrahmen***

Ein nationales Register zur Erfassung von Kindern und Jugendlichen mit präterminalen chronischen Nierenerkrankungen soll die Möglichkeit bieten, die Kenntnisse über diese seltenen Erkrankungen zu erweitern und die Versorgung und Therapie der Kinder und Jugendlichen zu verbessern. Idealerweise handelt es sich um ein Langzeitregister mit unbefristetem Follow-up.

### ***Ziele***

Ein nationales Register zur Erfassung von Kindern und Jugendlichen mit präterminalen chronischen Nierenerkrankungen ist ein geeignetes Instrument, um die wenigen Erkenntnisse über diese seltenen Erkrankungen zu erweitern. Es kann dazu beitragen, die Epidemiologie (Inzidenz und Prävalenz) zu erforschen. Eine weitere wichtige Aufgabe ist, die Krankheitsverläufe in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung und anderen Faktoren genauer zu beschreiben. Außerdem kann herausgearbeitet werden, welche prognostischen Faktoren es gibt: welche Parameter sprechen für eine gute, welche für eine schlechte Prognose? Fände man beeinflussbare Parameter, so könnte man im Einzelfall unmittelbar Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen. Eine Erfassung der Medikation und die Abfrage von Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ermöglicht eine Langzeitsurveillance der medikamentösen Therapien. Des weiteren kann ein solches Register die Basis sein, für die Planung von Klinischen Studien, wie Therapieoptimierungsstudien (TOS), und die Patientenrekrutierung erleichtern. So könnte eine Möglichkeit geschaffen werden, in Zukunft Therapieentscheidungen für die pädiatrische Population auf der Grundlage besserer Evidenz zu treffen als bisher möglich.

Es gibt weitere Ziele, die das Register haben könnte, die hier aber nicht im Vordergrund stehen sollen, z.B. kann mit einem Register die Leitlinienentreue der behandelnden Ärzte oder die bedarfsgerechte Planung von Gesundheitsdiensten unterstützt werden [102].

### ***Begründung für das Register: Warum ist ein Register die geeignete Methode?***

Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) gelten als Goldstandard für Therapieentscheidungen. Allerdings gibt es im klinischen Alltag zahlreiche Situationen, in denen ein RCT keine geeignete Methode darstellt:

- Bei seltenen Erkrankungen ist möglicherweise die Population so klein, dass ein RCT nicht mit genügend großer statistische Power konzipiert werden kann.
- Chronisch Kranke, insbesondere chronisch kranke Kinder und Jugendliche werden aus ethischen Gründen oftmals von RCTs ausgeschlossen, z.B. gelten chronische Nierenerkrankungen als Ausschlusskriterium bei etlichen RCTs, in denen Antihypertensiva in pädiatrischen Populationen untersucht werden, d.h. bei Hochrisikopatienten, die am dringendsten einer Therapie bedürfen, sind die Medikamente nicht geprüft.
- Positive und negative Langzeiteffekte von Therapien werden in zeitlich limitierten RCTs nicht erfasst.
- Seltenen UAWs werden in RCTs nicht detektiert.
- RCTs einzelner Arzneistoffe haben wenig Aussagekraft bei Erkrankungen, bei denen Multimedikation und komplexe Therapieregime Anwendung finden [98,105,106].

All dies trifft bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Nierenerkrankungen zu. Das heißt, dass wir zusätzlich zu der Erkenntnis aus RCTs unser Wissen mit Hilfe anderer Methoden ergänzen müssen. Hier ist ein qualitativ hochwertiges Register das Mittel der Wahl, wie an verschiedenen Stellen in der Literatur gefordert wird [107-110].

## ***Literaturreview, vorhandene Informationen, Wissenslücken***

In Deutschland gibt es keine Zahlen zur Häufigkeit von präterminalen Nierenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Weder in der Gesundheitsberichterstattung des Statistischen Bundesamtes [111] noch im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey KIGGS des Robert-Koch Institutes ([www.kiggs.de](http://www.kiggs.de) und persönliche Mitteilung) wurden bislang Daten dazu erhoben [112]. Bei der Erhebungsstelle für seltene pädiatrische Erkrankungen ESPED ([www.esped.uni-duesseldorf.de](http://www.esped.uni-duesseldorf.de)) wurde bis jetzt kein Antrag zur Untersuchung der Häufigkeit von Kindern mit präterminalen Nierenerkrankungen gestellt. Somit kann die Inzidenz für Deutschland nur grob geschätzt werden.

In Italien betrug die durchschnittliche jährliche Inzidenz einer präterminalen Nierenerkrankung bei unter 20-jährigen 12,1 pro 1 Mio altersgleiche Population (bezogen auf den Zeitraum zwischen 1990 und 2000), die Prävalenz Ende 2000 betrug 74,7 pro 1 Mio altersgleiche Population [113]. Legt man die offizielle Bevölkerungsstatistik der Europäischen Union (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu>) zugrunde und überträgt die italienischen Inzidenz- und Prävalenzraten auf Deutschland, so wäre hier von einer absoluten Neuerkrankungsrate von 180 unter 20-jährigen im Jahre 2000 auszugehen. Unter gleichen Annahmen hätte es im gleichen Jahr 1310 prävalente Personen unter 20 Jahre in Deutschland gegeben. Da die Bevölkerungsstatistik andere Altersgruppen zusammenfasst, beruhen diese Berechnungen auf der Annahme, dass die Bevölkerung der 15-24 jährigen sich gleichmäßig auf 2 Gruppen (unter 20 und 20-24 jährige) aufteilt. Aus diesem Grund und auch auf Grund der Tatsache, dass man gleiche Erkrankungsraten von Italien und Deutschland nicht voraussetzen kann, handelt es sich hier nur um eine sehr vorsichtige Abschätzung. Außerdem liegt die Altersgrenze im italienischen Register bei 20 Jahren, in dem hier geplanten Register bei 18 Jahren. So kann man ganz grob von 100-150 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland ausgehen.

Die heutzutage bestehenden Nierenregister widmen sich primär dem Endstadium der Nierenerkrankung und den verschiedenen Formen der Nierenersatztherapie. Die European Society for Pediatric Nephrology (ESPN) sammelt seit 2007 Daten im ESPN/ERA-EDTA



Register (<http://www.espn-reg.org>), in dem seit 1980 auch Daten für Erwachsene gesammelt werden. Erfasst werden Kinder und Jugendliche unter Nierenersatztherapie (Transplantat und Dialyse) [114,115]. Zwölf Register aus elf europäischen Ländern lieferten bisher pädiatrische Daten an das Register. Deutschland zählt nicht dazu. Ein von der Europäischen Union gefördertes Projekt namens NephroQUEST ([www.nephro-quest.eu](http://www.nephro-quest.eu)) soll Ländern, die bisher noch keine Daten zur terminalen Niereninsuffizienz sammeln, helfen, eine Infrastruktur dafür aufzubauen. Der NephroQUEST Datensatz kann wahlweise mit national gesammelten Registerdaten oder direkt mit Patientendaten aus Zentren ergänzt werden. Dieses Projekt befindet sich noch im Aufbau. Beteiligte äußern die Hoffnung, dass in Zukunft auch Personen (Erwachsene und Kinder) mit früheren Stadien der Nierenerkrankung in das Register aufgenommen werden [116]. In Deutschland wurden Daten zur Nierenersatztherapie bis Ende 2008 mit Hilfe des Registers QuaSi Niere (Qualitätssicherung Niere) erfasst. Der Jahresbericht 2006/2007 enthält auch pädiatrische Daten ([http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht\\_2006-2007.pdf](http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf)). Leider wurde das Register Ende 2008 geschlossen.

In den USA werden schon seit 1987 Daten zur Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen unter 21 Jahre und seit 1992 auch zur Dialysetherapie in dieser Altersgruppe gesammelt (<https://web.emmes.com/study/ped/>). Dieses Register hat erheblich dazu beigetragen, das Wissen über Nierentransplantationen zu erweitern. Im Laufe der Jahre konnten Faktoren identifiziert werden, die mit einer guten oder schlechten Prognose bei nierentransplantierten Kindern assoziiert sind [117]. Durch diese Erkenntnisse wurde die Versorgung der Patienten beeinflusst und die Behandlungsergebnisse verbessert. Seit 1994 wurde das Register nochmals ergänzt um eine Erhebungseinheit für Kinder mit chronischen Nierenerkrankungen in früheren Stadien. Als Einschlusskriterium gilt hier eine Kreatinin-Clearance nach Schwartz von unter  $75 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Ziel dieses Registers ist es, klinische Daten zu sammeln und den natürlichen Krankheitsverlauf zu beschreiben. Im Jahresbericht 2007 wurde gezeigt, dass folgende Laborwerte mit einem erhöhten Risiko für eine Progression zum Endstadium der Nierenerkrankung einhergehen:

- Serumalbumin  $< 4 \text{ g/dl}$
- anorganisches Phosphor  $> 5.5 \text{ mg/dl}$
- Calcium  $< 9.5 \text{ mg/dl}$
- BUN (blood urea nitrogen)  $> 20 \text{ mg/dl}$
- Hämatokrit  $< 33\%$

Außerdem hing die Progression vom Alter, von der Ätiologie und von der Basis-Nierenfunktion ab. Nach 5 Jahren erreichten durchschnittlich 50% der Patienten das Endstadium (range 20% - 80%, je nach Schweregrad zu Beginn).

Das einzige europäische Land, das nach aktuellem Stand der Literaturrecherche derzeit ein Register führt, in dem Kinder und Jugendliche mit chronischen Nierenerkrankungen im Präterminalstadium erfasst werden, ist Italien [113]. Das Projekt ItalKid widmet sich unterschiedlichen pädiatrisch-nephrologischen Fragestellungen. Es schließt Patienten, die jünger als 20 Jahre alt sind, mit einer Kreatinin-Clearance nach Schwartz von unter  $75 \text{ ml/min/1.73m}^2$  ein. Durch Anwendung der Capture-Recapture Methode konnte mit diesem Register eine sehr zuverlässige Einschätzung der Inzidenz und Prävalenz erreicht werden. Innerhalb von 10 Jahren (1990-2000) gingen 9.2% der Patienten verloren (lost to follow up). In Deutschland hat die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) im Jahre 2008 mit der Gründung des PSHN-Registers (Purpura Schönlein-Henoch Nephritis-Register) mit Sitz am Uniklinikum Freiburg einen Anfang gemacht ([www.pshn-register.de](http://www.pshn-register.de) oder <http://skl17e.ukl.uni-freiburg.de/pshn/live/index.html>). Die Ärzte der GPN haben sich zum Ziel gesetzt, die Therapie der schweren Formen einer Purpura Schönlein-Henoch Nephritis zu verbessern. Hierzu erfassen sie zunächst die auftretenden Krankheitsfälle und ihren

Verlauf, um auf dieser Basis anschließend verschiedene Therapieformen vergleichen zu können.

Zusammenfassend fällt auf, dass der Schwerpunkt der bestehenden Nierenregister auf den terminalen Nierenerkrankungen liegt. Dafür mag es mehrere Gründe geben:

1. Es handelt sich bei Dialyse und Transplantation um sehr teure Versorgungsformen, sodass ein Interesse daran besteht, diese effizient einzusetzen und die Versorgungsstrukturen bedarfsgerecht zu planen. Dazu braucht man Zahlen, die mit Hilfe eines Registers gewonnen werden können.
2. Die Definition der Einschlusskriterien bei terminalen Nierenerkrankungen ist sehr einfach, während sie bei präterminaler Niereninsuffizienz durchaus Probleme bereitet. So fällt auf, dass sowohl das US-amerikanische als auch das italienische Register sich nicht an der allgemein üblichen Definition der chronischen Niereninsuffizienz orientieren, die die National Kidney Foundation empfohlen hat und die von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie übernommen wurde [118] (siehe unter „Population“).
3. Ein Register für präterminale Patienten wird dadurch erschwert, dass die Abschätzung der GFR bei Kindern und Jugendlichen noch nicht nach international einheitlichen Standards erfolgt [108,119]. Die GFR ist aber das wichtigste Kriterium für die Stadieneinteilung und Verlaufskontrolle. Hier ist zu diskutieren, mit welchen Methoden zurzeit die bestmögliche Einschätzung erfolgen kann.

Des Weiteren fällt auf, dass keines der bestehenden Nierenregister eine Verzahnung mit klinischen Studien vorsieht. Dies ist zu bedauern, da Aussagen über einen kausalen Zusammenhang zwischen Therapie und Ergebnis mit Registerdaten nicht möglich sind. Wegen der Gefahr der Verzerrung durch unbekannte Confounder ist hier nur die Generierung von Hypothesen zulässig. Umso lohnender wäre es, definierte Patientengruppen aus dem Register (z.B. mit der gleichen Grunderkrankung) randomisiert in

Therapieoptimierungsstudien zu behandeln. Diese Maßnahme hat in der Kinderonkologie in den letzten Jahren zu einem erheblichen Wissenszuwachs und verbesserten Therapiemöglichkeiten geführt. Im Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR, [www.kinderkrebsregister.de](http://www.kinderkrebsregister.de)) werden zurzeit ca. 95% aller Kinder und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen erfasst. Von diesen werden über 90% in Therapieoptimierungsstudien behandelt. Dies hat den großen Vorteil, dass es zu einer kontinuierlichen und systematischen Wissensausweitung kommt [120,121]. Werden die Kinder außerhalb solcher Studien behandelt, was derzeit bei den meisten anderen pädiatrisch chronischen Erkrankungen der Fall ist, so werden die Ergebnisse nicht systematisch dokumentiert und Erkenntnisse kommen bestenfalls noch den Patienten eines einzelnen Zentrums zugute, aber nicht der gesamten Population. In der Deklaration von Helsinki (<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/92Helsinki.pdf>) wird gefordert: „Bei der Behandlung eines Patienten, für den es keine erwiesene prophylaktische, diagnostische und therapeutische Methoden gibt oder diese keine Wirkung zeigten, muss der Arzt mit der Einwilligung des Patienten nach Aufklärung die Freiheit haben, nicht erprobte neue prophylaktische, diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden, wenn sie nach dem Urteil des Arztes die Hoffnung bieten, das Leben des Patienten zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder seine Leiden zu lindern. Gegebenenfalls sollten **diese Maßnahmen zur Evaluierung ihrer Sicherheit und Wirksamkeit zum Gegenstand von Forschungsvorhaben gemacht werden. In allen Fällen sollten neue Informationen aufgezeichnet und gegebenenfalls veröffentlicht werden.**“

Dieser Forderung lässt sich mit einer Verknüpfung von Register und Therapieoptimierungsstudien optimal nachkommen.

Für Register gibt es derzeit keine international anerkannten einheitlichen Qualitätsstandards. Arbeiten, die sich ausführlich und fundiert mit „Good Registry Practice“ beschäftigen,

existieren jedoch und dienen als Grundlage für die Konzeption dieses Registerentwurfes [90,98,101,107,122] ([www.pharmacoepi.org/resources/guidelines\\_08027.cfm](http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm)) ([http://demo.web4u.nu/eyenet/uploads/Handboken 20engelsk 20version 20060306.pdf](http://demo.web4u.nu/eyenet/uploads/Handboken%20engelsk%20version%2020060306.pdf)).

## ***Methode, Design***

Ein nationales Register zur Erfassung von Kindern und Jugendlichen mit präterminalen Nierenerkrankungen sollte als prospektives und bevölkerungsbezogenes Register mit offenem Ende (Langzeit follow up) aufgebaut werden. Generell ist bei Registern eine simultane Berücksichtigung mehrerer Fragestellungen möglich und diese können im zeitlichen Verlauf angepasst werden, falls neue Erkenntnisse dies erfordern [107].

Ein prospektiv angelegtes Register hat den Vorteil, dass es mit gut verifizierbaren Daten arbeitet im Vergleich zu einem retrospektiv angelegten Register. Prospektive Daten, die zu einem bestimmten vorher festgelegten Zweck erhoben werden, gelten generell als hochwertiger gegenüber retrospektiven Daten. Die Forderung nach einem bevölkerungsbezogenen Register hat vier Gründe:

1. die erwarteten Erkrankungszahlen für Deutschland sind so klein, dass über eine Auswahl nur einiger Zentren keine Repräsentativität erreichbar ist,
2. werden in einem Zentrum nicht alle konsekutiven Fälle eingeschlossen, so erfolgt eine Selektion von Patienten, das Ergebnis wird somit verzerrt [101],
3. um eine hinreichend genaue Einschätzung epidemiologischer Kenngrößen zu erreichen, ist eine Vollerfassung erforderlich,
4. Eventuell aus dem Register heraus geplante Therapieoptimierungsstudien sollten allen Patienten einer Subgruppe offen stehen. Daher kann hier aus ethischen Gründen keine Beschränkung auf bestimmte Regionen oder Zentren innerhalb Deutschlands erfolgen.

Dass das Register idealerweise als Langzeit-Register geplant werden sollte, liegt in der Tatsache begründet, dass es sich um Erkrankungen mit unter Umständen sehr langen Verläufen handelt. Durch ein Langzeit-follow up besteht die Chance, Therapien mit ihren erwünschten und unerwünschten Effekten über einen langen Zeitraum verfolgen zu können und die Effekte prognostischer Faktoren einzuschätzen.

Wissenschaftliche Unterstützung durch eine starke und motivierte Fachgesellschaft ist unabdingbare Voraussetzung für ein funktionierendes Register. Es kann durchaus von Vorteil sein, wenn die Meldungen nur über Mitglieder einer und nicht mehrerer Fachgesellschaften erfolgen [121]. Alle ärztlichen Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN) sollen zur Teilnahme an dem Register aufgerufen werden. Damit sind alle 16 pädiatrischen Nierenzentren, die es derzeit in Deutschland gibt ([www.apn-online.de](http://www.apn-online.de)) und weitere Zentren und Praxen, die mit einem Facharzt für pädiatrische Nephrologie besetzt sind, eingeschlossen.

Für die Erfassung der Patienten gibt es zwei Meldebögen, einen für die Erstmeldung (Anhang 5), einen weiteren für Folgemeldungen (Anhang 6). Die Meldebögen sind so konzipiert, dass geschultes Personal (z.B. Krankenschwestern / Krankenpfleger, Medizinische Fachangestellte, Dokumentare) die Fragen weitgehend beantworten kann. Lediglich die Angabe der Diagnosen und der Medikation soll durch den Arzt erfolgen oder durch ihn kontrolliert werden. Als sinnvoll hat sich auch erwiesen, dass die Angabe der Blutdruckwerte durch den Arzt nochmal überprüft wird (siehe Kapitel: Validierung des Meldebogens).

Das Register ist methodisch so konzipiert, dass eine Erfassung der Patientendaten über ein Papierformular oder online über ein web-Formular möglich ist. So kann der Arzt die Daten wahlweise per Fax oder direkt online an die Registerstelle melden. Der Arzt hat die Möglichkeit, bei jeder weiteren Konsultation des Patienten Daten an das Register zu melden.

Falls ca. 6 Monate nach der letzten Meldung keine weitere Meldung erfolgt ist, erhält der Arzt von der Registerstelle ein Erinnerungsschreiben mit der Bitte um weitere Meldung des Patienten an das Register. Der Meldebogen fragt patientenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum, Adresse, ethnische Herkunft, Entwicklungsstadium nach Tanner, aktuelles Gewicht, aktuelle Körpergröße, Geburtsanamnese), krankheitsbezogene Daten (Diagnose, Blutdruck, Nierenbiopsiebefund, EKG-Befund, vorangegangene Operationen) und die Dauermedikation incl. UAW (Fertigarzneimittel, Wirkstoff, Dosierung) ab. Es handelt sich hierbei um Daten, die standardmäßig bei der Betreuung von Nierenpatienten erhoben werden. Für das Register sind also keine zusätzlichen den Patienten belastende Untersuchungen oder Termine erforderlich. Die Erfassung der Diagnosen erfolgt am einfachsten über die ICD-10-GM Codes, da diese ohnehin in Deutschland in der Patientenakte aufgeführt werden. Um das Risiko von Eingabefehlern zu minimieren, sollte die Diagnose zusätzlich im Wortlaut angegeben werden. Alternativ könnten Diagnosen auch nach der Systematik der European Renal Association und der European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA Codes, Anhang 7) erfasst werden. Dies hätte den Vorteil, dass eine spätere Harmonisierung mit europäischen oder internationalen Registern vereinfacht wäre. Nachteilig ist, dass diese Codierung in Deutschland bislang unüblich ist. Jedem Datenbogen liegt eine Anleitung zum Ausfüllen bei (Anhang 8 und Anhang 9), in der die abgefragten Merkmale erläutert werden [123].

Die Laborwerte sollen einheitlich für alle Registerpatienten im gleichen Labor bestimmt werden und von dort nicht nur an den betreuenden Arzt, sondern auch direkt an die Registerstelle übermittelt werden. Hierdurch werden einerseits Fehler durch Übertragung von Laborwerten in den Meldebogen vermieden, andererseits werden Fehler durch uneinheitliche Methoden und Referenzwerte verschiedener Labore umgangen. Dies sollte soweit automatisiert werden, dass auch Folgebefunde an die Registerstelle gemeldet werden, ohne dass eine Erinnerung oder Anforderung an das Labor erforderlich ist.

Die wichtigsten Laborparameter sind die Bestimmung von Eiweiß im Urin (Gesamteiweiß und Fraktionen mittels Elektrophorese) und die Abschätzung der GFR. Letzteres erfordert eine Diskussion darüber, welche Methode sich derzeit am besten dafür eignet. Im angloamerikanischen Raum ist es üblich, die Kreatinin-Clearance bei Kindern mit Hilfe der Formel nach Schwartz zu berechnen:

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min)} = (f \times \text{Körperlänge in cm}) / \text{Serum-Kreatinin in mg/dL} \quad [69]$$

Der Korrekturfaktor „f“ ist vom Alter und Geschlecht abhängig und beträgt  $f=0,55$  bei 2 bis 12-jährigen Kindern [124]. Leider zeigt der Algorithmus eine weite Streubreite und ist damit relativ unpräzise. Außerdem ist er in frühen Krankheitsstadien nicht anwendbar, weil der Serum-Kreatininspiegel erst ab einer Einschränkung der Nierenfunktion von mindestens 50% ansteigt (sog. kreatininblinder Bereich). Eine gute Alternative ist die Abschätzung der GFR mittels Cystatin C Bestimmung [125]. Diese Methode ist für Kinder ab dem ersten Lebensjahr für alle Altersstufen validiert und sollte als Methode der ersten Wahl für diese Population für die frühen Krankheitsstadien angesehen werden. Nachteil ist der 20- bis 30-mal höhere Preis im Vergleich zur Kreatinin-Bestimmung. Für Jugendliche jenseits der Pubertät könnte auch die MDRD Formel, die bei Erwachsenen verwendet wird, zur Abschätzung der GFR verwendet werden [125]. Ob hier ein einheitliches Vorgehen innerhalb des Registers wünschenswert ist, muss diskutiert werden. Am sinnvollsten ist sicher, die Methode in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und vom Schweregrad der Erkrankung auszuwählen. Ein großes Blutbild und Elektrolyt-Bestimmung vervollständigen die Diagnostik zu Beginn und in der Verlaufskontrolle.

In der Registerstelle werden alle gemeldeten Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft. Rückfragen erfolgen unmittelbar an das Zentrum. Sobald der jeweilige Datensatz vollständig ist, wird er anonymisiert für die Auswertung zur Verfügung gestellt. Die Patientenidentifikation erfolgt durch eine Nummer, den vollständigen Namen und das Geburtsdatum. Diese Daten stehen nur in der Registerstelle zur Verfügung. Sobald Datensätze in die Auswertung gegeben werden, wird der Name und das Geburtsdatum gelöscht, sodass nur noch die Nummer, die für Außenstehende nicht entschlüsselbar ist, dem Datensatz zuzuordnen ist [123]. Eine sehr enge Betreuung der teilnehmenden Zentren durch die Registerstelle ist anzustreben, sodass Unklarheiten schnell beseitigt werden können. Dazu gehört die Möglichkeit der schriftlichen und mündlichen Kontaktaufnahme. Möglichst sollte ein persönlicher Kontakt von der Registerstelle zu den Ärzten bestehen. Dies hat auch bei anderen Registern zum Erfolg, d.h. zu einer hohen Meldequote, geführt [126]. Das Register bietet als Ergänzung zu RCTs eine gute Möglichkeit, die langfristigen positiven wie negativen Effekte einer medikamentösen Therapie zu überwachen [92]. Falls eine Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) beobachtet wird, so ist eine Meldung an die Registerstelle **und** an die zuständige Behörde bzw. an die Arzneimittelkommission der Ärzteschaft zu geben. Um dies zu erleichtern, wird der gleiche Vordruck, den die Arzneimittelkommission der Ärzteschaft auf ihrer homepage zur Verfügung stellt auch für die Meldung an das Register verwendet. Hier besteht zurzeit nur die Möglichkeit einer Meldung per Fax, während an die Arzneimittelkommission sowohl per Fax als auch direkt online gemeldet werden kann (<http://www.akdae.de/50/50/index.html>). Wenn Patienten das 18. Lebensjahr vollendet haben und in einem Zentrum für Erwachsene weiter betreut werden, sollte der Arzt die Adresse der weiterbehandelnden Einrichtung in einer letzten Meldung an das Register übermitteln. Dies ist im Meldebogen „Folgemeldung“ so vorgesehen. Das Register nimmt dann Kontakt mit dem weiterbehandelnden Arzt auf, um durch ihn weiterhin Daten zu bekommen. Eventuell ist es sinnvoll, den Meldebogen „Folgemeldung“ für das follow-up von erwachsenen Patienten noch weiter zu reduzieren, um die Chance zu erhöhen, dass es auch hier zu einem möglichst hohen Datenrücklauf kommt.

## Population

Erfasst werden alle Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahre, die die Definition für eine chronische Nierenerkrankung erfüllen (Tabelle 23).

**Tabelle 23: Definition der chronischen Nierenerkrankungen (nach [118])**

<b>Pathologische Veränderungen im bildgebenden Verfahren (Sono, CT, MRT)</b>	Über mehr als drei Monate
UND/ODER	
<b>Marker für Nierenschäden in Blut oder Urin</b>	
UND/ODER	
<b>Glomeruläre Filtrationsrate &lt; 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>	

Diese Definition entspricht den Kriterien der US-amerikanischen National Kidney Foundation und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. Da die Anwendung dieser Definition vergleichsweise anspruchsvoll ist, wäre zu diskutieren, ob man alternativ ein vereinfachtes Einschlusskriterium zugrunde legt, das auch das Italienische und das US-amerikanische

Register -wie oben beschrieben- gewählt haben (Kreatinin-Clearance nach Schwartz von unter 75 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Probleme könnten auftreten durch die Forderung, dass die entsprechenden Befunde über mehr als drei Monate dokumentierbar sein müssen. Durch die Festlegung, dass ein Patient als neu erkrankt gilt, wenn genau das der Fall ist, ließe sich diese Unsicherheit aber lösen, d.h. bei der Erstmeldung darf der eigentliche Krankheitsbeginn auch mehr als drei Monate zurückliegen. Ein großer Vorteil dieser komplexen Definition ist, dass wir hier auch sehr frühe Stadien mit noch normaler GFR im Register mit erfassen. Diese sind in den beiden anderen genannten Registern ausgeschlossen.

## ***Datenquellen, Methoden der Datensammlung***

Für die Erfassung der Daten im Meldebogen werden die in der betreuenden Einrichtung routinemäßig erhobenen Daten zugrunde gelegt. Praktisch werden also Daten aus der elektronischen Karteikarte und aus zusätzlich vorliegenden Befundberichten und/oder Arztbriefen in den Meldebogen übertragen. Das medizinische Personal, das für die Dateneingabe zuständig ist, soll zu Beginn eine Schulung erhalten. Diese Schulung kann entweder persönlich durch einen Mitarbeiter des Registers, über eine DVD oder ein Handbuch erfolgen. In der Schulung wird darauf hingewiesen, dass die Angabe der Diagnosen und der Medikation durch den Arzt erfolgen soll oder zumindest durch den Arzt kontrolliert werden soll. In der Evaluation stellte sich heraus, dass die Mitarbeiter für die Bearbeitung dieser Fragen ohnehin Rücksprache mit dem Arzt nehmen mussten. Es besteht eine niederschwellige Möglichkeit der Kontaktaufnahme mit der Registerstelle per Email oder Telefon, sodass Fragen schnell und unbürokratisch geklärt werden können. Die Laborergebnisse werden auf elektronischem Wege direkt an die Registerstelle übertragen. Die Datenbögen werden per Fax an die Registerstelle geschickt oder online über eine sichere Verbindung übertragen.

## ***Endpunkte***

Bei jeder Folgemeldung werden Endpunkte abgefragt. Neben den relevanten klinischen Endpunkten (Transplantation, Dialysebeginn, Tod und Todesursache, Remission) wird hier auch nach Umzug und Vollendung des 18. Lebensjahres gefragt. In beiden Fällen gibt es ein Feld für die Adresse des weiterbehandelnden Arztes/Zentrums.

## ***Statistischer Analyseplan***

Die Auswertung eines Registers ist unter Umständen umfangreicher, langwieriger und teurer als die eines RCT. Da mit Registerdaten die Auswertung mehrerer Fragestellungen simultan möglich ist, weisen sie erhebliche Anforderungen an die statistische Bearbeitung auf. In der Regel ist eine umfangreiche statistische Modellbildung erforderlich [107]. Insbesondere die Problematik des „multiplen Testens“ ist hier anzusprechen. Je mehr Tests aus dem gleichen Datensatz gemacht werden sollen, umso strengere Kriterien müssen für das Signifikanzniveau  $\alpha$  gelten. Verschiedene Methoden zur Adjustierung von  $\alpha$  finden sich in der Literatur [127]. Die statistische Auswertung eines Registers ist nur möglich in Zusammenarbeit mit einem Statistiker und einem Epidemiologen.

Die Beschreibung der epidemiologischen Kenngrößen (Inzidenz und Prävalenz) erfolgt deskriptiv. Eine Überlebensanalyse oder allgemein eine Ereigniszeitanalyse erfolgt mit der Kaplan-Meier Methode, das Überleben verschiedener Gruppen wird mit dem log rank test verglichen [128]. Um den Einfluss verschiedener Parameter auf die Überlebensraten bzw. Ereigniszeiten zu berechnen, finden die Methoden der multiplen Regression (z.B. Cox Regression) Anwendung [129,130]. Hiermit lässt sich der Einfluss von bekannten Confoundern kontrollieren. Unbekannte Confounder bleiben ein Problem bei Registern. Register eignen sich nicht direkt zum Vergleich von Therapien. Die Entscheidung, welcher Patient welche Therapie bekommt, hängt ab vom Schweregrad der klinischen Symptomatik, von der Ätiologie, vom Krankheitsstadium und möglicherweise von weiteren Faktoren. Somit findet primär eine Selektion statt und folglich können verschiedene Therapiegruppen nicht miteinander verglichen werden. Das Register kann aber prognostische Faktoren aufzeigen und somit helfen, Patienten in verschiedene Risikogruppen einzuteilen. Patienten mit hohem Risiko für eine Krankheitsprogression könnten so einer klinischen Studie zugeführt werden. Mit Hilfe des Registers kann auch ein Forschungsbedarf für eine bestimmte Patientengruppe aufgezeigt werden [131].

## ***Maßnahmen zur Qualitätssicherung***

Die Qualität des Registers ist von mehreren Faktoren abhängig und muss auf jeder einzelnen Stufe durch wirksame Maßnahmen gesichert werden.

1. Vollständigkeit der Patientenerfassung: da mit dem Register epidemiologische Kenngrößen berechnet werden sollen, ist es wichtig, möglichst alle relevanten Patienten zu erfassen. Das Design ist so konzipiert, dass eine möglichst vollständige Erfassung gewährleistet sein sollte. Die Motivation der teilnehmenden Ärzte steht hierbei im Mittelpunkt jedes Planungsschrittes. Die Vollständigkeit lässt sich extern validieren mit Hilfe der Capture-Recapture Methode, die in der Literatur beschrieben ist [113,132]. An anderer Stelle wird die Methode allgemeiner als „independent case ascertainment method“ beschrieben [90]. Die Anzahl der Registerfälle wird dabei verglichen mit der Anzahl der Fälle aus einer unabhängigen Umfrage. Die Umfrage kann auf ein Zentrum oder eine Region begrenzt sein und dann auf das Register hochgerechnet werden. Weitere Methoden finden sich bei Parkin et al. [133].
2. Vollständigkeit der erfassten Daten: Fehlen Daten in den Meldebögen, so nimmt die Registerstelle Kontakt zu den Meldeärzten auf. Damit soll der Datensatz so weit wie möglich vervollständigt werden.
3. Plausibilitätskontrolle der Daten: die Daten werden in der Registerstelle auf Plausibilität überprüft. Dies kann PC-gestützt erfolgen, indem für die einzelnen Datenfelder alle erlaubten Eingabemöglichkeiten definiert sind. Würde beispielsweise bei Blutdruck ein Wert von 98/3 stehen, meldet das Programm automatisch einen Fehler. Wie unter Punkt 2 nimmt auch in diesen Fällen die Registerstelle Kontakt zum Meldearzt auf, um die Fehler zu berichtigen.
4. Korrektheit der erfassten Daten: Wenn Daten plausibel sind, können sie trotzdem noch falsch sein. Drei Maßnahmen sollen dafür sorgen, dass das Risiko, falsche Daten in das Register aufzunehmen, minimiert wird. Erstens wurde der Datenbogen vorab validiert, indem 2 geschulte Mitarbeiter den Bogen für 20 verschiedene Patienten unabhängig voneinander bearbeiteten. Die Übereinstimmung wurde anschließend ausgewertet. Auf Grund von Erkenntnissen aus dieser Pilottestung wurde der Meldebogen optimiert. Ein zweiter Schritt ist die Schulung der Mitarbeiter, die für die Bearbeitung der Meldebögen verantwortlich sind. Durch die Schulung soll sichergestellt werden, dass die Mitarbeiter verstehen, worum es bei dem Register geht.

Sie sollen erkennen, dass eine sehr sorgfältige Bearbeitung erforderlich ist und sie bei Unklarheiten mit dem verantwortlichen Arzt und/oder mit der Registerstelle Rücksprache nehmen sollen. In einem dritten Schritt wird im Verlaufe des Registers stichprobenweise ein Monitoring vor Ort durchgeführt. Hierbei werden die gemeldeten Daten mit den Original-Datenquellen verglichen und auf Übereinstimmung überprüft (sog. source data verification). So ist eine Verifizierung der Daten möglich. Falls im Verlaufe deutlich wird, dass systematische Fehler entstehen, muss die Methodik des Registers korrigiert, d.h. der Meldebogen verbessert werden. Das Monitoring hat kontinuierlich und während der gesamten Registerlaufzeit zu erfolgen.



## ***Validierung des Meldebogens: Methodik und Ergebnis***

### Methodik

Der Meldebogen wurde in einer nephrologischen Gemeinschaftspraxis in Siegen (Nordrhein-Westfalen) evaluiert. Im Februar und März 2010 wurden 20 konsekutive Patienten, bei denen die Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung durch den Arzt gestellt wurde, ausgewählt. Zwei Mitarbeiterinnen der Praxis erhielten eine Schulung über die Inhalte des Meldebogens. Sie wurden angewiesen, unabhängig voneinander für jeden der 20 Patienten einen Meldebogen auszufüllen. Auf den großen Stellenwert der Unabhängigkeit der Bearbeitung wurde in der Schulung sehr deutlich hingewiesen. Da es sich bei den Patienten um Erwachsene handelte, wurden Fragen, die nur Kinder und Jugendliche betreffen (Kopfumfang und Tanner-Stadium) aus dem Meldebogen gestrichen. Die Übereinstimmung der Antworten wurde für jede einzelne Frage ermittelt. Ursprünglich war geplant, die Übereinstimmung der Antworten mit Hilfe des kappa-Koeffizienten nach Cohen zu berechnen [134,135]. Es stellte sich heraus, dass diese Methode für die meisten Fragen nicht anwendbar war, nämlich immer dann, wenn die Summe aus einer Spalte oder Zeile in der Vierfeldertafel (oder Mehrfeldertafel) „0“ war. Deshalb wurde die Übereinstimmung als Prozentzahl angegeben nach der Formel

$$\text{Übereinstimmung (in \%)} = (b \times 100) / a$$

a= Anzahl der Antworten insgesamt

b= Anzahl der übereinstimmenden Antworten

Es wurde vorher festgelegt, dass eine prozentuale Übereinstimmung von mehr als 90 % als gute Übereinstimmung gewertet wird. Falls eine Frage eine schlechtere Übereinstimmung erzielt, muss die Methodik verändert werden, z.B. muss die Frage im Meldebogen anders formuliert oder formal anders dargestellt werden, damit sie eindeutiger und somit mit einer höheren Übereinstimmung beantwortbar wird.

Die Zeit, die zum Ausfüllen jedes Meldebogens benötigt wurde, sollte von den Mitarbeiterinnen dokumentiert werden. Außerdem sollten sie eine subjektive Einschätzung des Meldebogens hinsichtlich Verständlichkeit und Übersichtlichkeit abgeben.

### Ergebnis

Die detaillierte Auswertung der einzelnen Fragen findet sich in Anhang 8.

Von 17 Fragen konnten 14 Fragen ausgewertet werden. Die Frage nach der ethnischen Herkunft wurde von einer Mitarbeiterin bei allen 20 Patienten nicht beantwortet. Zwei Fragen trafen nur für einen von 20 Patienten zu und ließen sich deshalb nicht auswerten. Wie Tabelle 24 zeigt, war die Übereinstimmung bei 10 von 14 Fragen größer oder gleich 90% und entsprach damit der Forderung.

**Tabelle 24: Zusammenfassung der Übereinstimmung bei 17 Fragen**

Frage	Merkmal	Prozentuale Übereinstimmung
1	Geburtsdatum	94,4
2	Geschlecht	100
3	Ethnische Herkunft	Keine Angaben von Rater B
4	Körpergröße	100
5	Körpergewicht	100
6	Diagnose bekannt?	90
7	Angabe der Diagnose	15
8	Nierenbiopsie in den letzten 6 Monaten?	100
9	Datum der Nierenbiopsie	Betrifft nur 1/20 Patienten
10	Methode der Blutdruckmessung	100
11	Wert der Blutdruckmessung	88
12	EKG in den letzten 3 Monaten?	95
13	EKG-Befund	Betrifft nur 1/20 Patienten
14	Urologische OPs in der Vergangenheit?	75
15	Medikamentenanamnese (Name)	95
16	Medikamentenanamnese (Dosis)	89,1
17	Verdacht auf UAW	100

Die Gründe, warum bei vier Fragen eine geringere Übereinstimmung erzielt wurde, werden im Folgenden analysiert.

- Frage 7: Diagnose

Hier fiel eine sehr niedrige Übereinstimmung von nur 15 % auf. Eine genaue Analyse der Antworten zeigt, dass es bei 14 von 20 Patienten eine Schnittmenge von Diagnosen gab, aber ein Rater jeweils noch weitere Diagnosen aufführte. Die Entscheidung, welche Diagnosen relevant für die Nierenerkrankung sind, ist nur Ärzten möglich. Deswegen muss diese Frage im Meldebogen durch den Arzt bearbeitet werden bzw. der Arzt muss die vom Mitarbeiter gemachten Angaben überprüfen und ggf. ändern.

- Frage 10: Wert der Blutdruckmessung

Mit 88% liegt die Übereinstimmung hier nur knapp unter der geforderten 90%-Grenze. Die Genauigkeit dieser Angabe lässt sich dadurch verbessern, dass auch der dokumentierte Blutdruckwert durch den verantwortlichen Arzt noch einmal überprüft wird.

- Frage 14: Urologische Operationen in der Vergangenheit

Die unzureichende Übereinstimmung von nur 75% kam dadurch zustande, dass im Meldebogen ursprünglich drei Antwortmöglichkeiten vorgesehen waren (Nein, Ja, Nicht bekannt). Wenn in der Patientenakte keine Hinweise auf urologische Operationen auftauchen, können Rater dies als „Nein“ oder als „Nicht bekannt“ bewerten. Deshalb wurde der Datenbogen dahingehend verändert, dass hier nur noch zwei Antwortmöglichkeiten angeboten werden (Ja, Nein).

- Frage 16: Dosierungen der Medikamente

Die geforderte Übereinstimmung von 90% wurde hier nur knapp um 0,9% verfehlt, d.h. obwohl es sich hier teilweise um komplexe Multimedikation handelte, waren die Angaben der beiden Mitarbeiter relativ einheitlich. Die Tabelle der Medikation und der Dosierungen sollte vom Arzt ausgefüllt bzw. von ihm überprüft werden.

Die Zeit, die zum Ausfüllen des Meldebogens benötigt wurde, betrug 19.35 +/- 4.11 Min bei Rater A und 14.2 +/- 4.79 Min bei Rater B (Mittelwerte mit Standardabweichung). Bei der subjektiven Bewertung des Meldebogens durch die beiden Mitarbeiterinnen wurde angegeben, dass die Übersichtlichkeit des Bogens auf einer dreistufigen Bewertungsskala im mittleren Bereich lag. Eine stärkere Gliederung oder eine tabellarische Form der Darstellung kann erwogen werden, hat allerdings einen größeren Platzbedarf.

### Fazit der Evaluierung

Die Evaluierung hat gezeigt, dass die meisten Fragen des Meldebogens mit einer hohen Zuverlässigkeit beantwortet werden konnten. Bei den kritischen Fragen, für die keine hinreichende Übereinstimmung erzielt werden konnte (Diagnosen, Dosierung der Medikamente, Blutdruckwerte) ist es erforderlich, dass der verantwortliche Arzt den Bogen persönlich bearbeitet bzw. dass er die von einem Mitarbeiter eingetragenen Angaben überprüft.

Die Bearbeitung des Bogens dauert in Abhängigkeit von der Komplexität der Patientendaten und vom Arbeitsstil des Mitarbeiters und Arztes ca. 10 bis 25 Minuten.

## ***Datenschutz, Aufklärung und Einwilligung***

Das Register wird unter voller Wahrung der jeweils gültigen Datenschutzbestimmungen geführt (die aktuelle Fassung des Bundesdatenschutzgesetzes findet sich z.B. unter [http://www.sadaba.de/GSBT\\_BDSG\\_01\\_11.html](http://www.sadaba.de/GSBT_BDSG_01_11.html)).

Die Sorgeberechtigten und ggf. die Patienten werden über Inhalte und Ziele des Registers umfassend mündlich und schriftlich aufgeklärt (Anhang 9). Mit der Unterzeichnung willigen die Sorgeberechtigten ein, dass personenbezogene Daten an das Register übermittelt, dort gespeichert und ausgewertet werden. Darüber hinaus stimmen sie zu, dass die Daten an einen Arzt/eine Klinik weitergegeben werden dürfen, damit eine Kontaktaufnahme erfolgen kann zum Zwecke der Teilnahme an einer Klinischen Studie [120]. Ausdrücklich wird im Formular darauf hingewiesen, dass diese Einwilligung sich aber noch nicht auf die Studienteilnahme bezieht, sondern nur auf die Weitergabe der Daten.

Das Einwilligungsformular muss von einem Sorgeberechtigten und vom Patienten, sofern dieser mindestens 16 Jahre alt ist, unterzeichnet werden. Falls Patienten, die jünger als 16 Jahre alt sind, schon über eine ausreichende Einsichtsfähigkeit verfügen (dies betrifft in der Regel die Altersgruppe der 12 – 15-jährigen), so ist das Formular auch von diesen zu unterzeichnen. Vollendet ein Patient im Registerverlauf das 16. Lebensjahr, so erinnert die Registerstelle das Zentrum daran, die Einwilligung vom Patienten einzuholen. Das Einwilligungsformular verbleibt im behandelnden Zentrum. Auf dem Meldebogen wird lediglich abgefragt, ob die Einwilligung vorliegt.

Die Einwilligung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne, dass daraus Nachteile entstehen, widerrufen werden. Falls die Einwilligung verweigert wird, werden die Daten in der Registerstelle anonymisiert und nur für die Berechnung der Inzidenz / Prävalenz verwendet. Um Doppelmeldungen auszuschließen, werden in diesem Fall der Name und das Geburtsdatum nicht rückführbar kryptographiert. Es erfolgt dann kein Follow-up. Für jeden Patienten, dessen Einwilligung vorliegt, wird in der Registerstelle eine willkürliche mittels PC erzeugte Nummer vergeben. Bei Daten, die zur Auswertung aus der Registerstelle herausgegeben werden, werden der Name und die Adresse gelöscht. Nur die Nummer, aus der keine Rückschlüsse auf das Individuum gezogen werden können, verbleibt auf dem Datensatz [123]. Ein Zugriff auf individuelle Personendaten ist also nur innerhalb der Registerstelle möglich. Die Übertragung der Daten von den Zentren zur Registerstelle erfolgt über eine sichere Internetverbindung. Der Zugang zu Daten in der Registerstelle ist nur den Mitarbeitern des Registers nach Anmeldung über ein Passwort möglich. Die Mitarbeiter unterliegen der Schweigepflicht. Dem Datenschutzbeauftragten des Instituts, an dem die Registerstelle angesiedelt ist, muss das Registerprotokoll vorgelegt werden.

## ***Datensicherung***

Es gibt unterschiedliche Strukturen und technische Ressourcen, die der Sicherung von Daten dienen. Für welche man sich bei diesem Register entscheidet, hängt von den bereits vorhandenen Strukturen des Instituts ab, an dem das Register geführt wird. Beim Deutschen Kinderkrebsregister, welches am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) in Mainz angesiedelt ist, sind mehrere Maßnahmen wirksam, die sich in ähnlicher Form auch auf andere Register übertragen lassen. Hier ist die tägliche und wöchentliche Speicherung der Daten sowie die feuersichere Lagerung von Speichermedien geregelt. Ein Zugriff auf Daten ist nur innerhalb des Netzwerkes der Registerstelle über einen

durch Passwort geschützten Zugang möglich. Eine Firewall lässt keinen Zugriff von Systemen außerhalb der Registerstelle zu ([www.kinderkrebsregister.de](http://www.kinderkrebsregister.de)).

## ***Ethische Aspekte, Ethikkomitees***

Das Register wurde unter Beachtung der Deklaration von Helsinki (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>), der CIOMS International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies ([awmf.org/pdf/cioms-guidelines-draft.pdf](http://awmf.org/pdf/cioms-guidelines-draft.pdf)) und der ICH-Leitlinien ([www.ich.org](http://www.ich.org)) konzipiert. Wie jede klinische Studie muss auch jede epidemiologische Studie von einer zuständigen Ethikkommission geprüft und genehmigt werden. Da es sich hier um ein nationales Register handelt, ist es empfehlenswert, den Studienplan einer übergeordneten Ethikkommission vorzulegen. Hier könnte beispielsweise die Zentrale Ethikkommission der Bundesärztekammer ([www.zentrale-ethikkommission.de](http://www.zentrale-ethikkommission.de)) angefragt werden. Alternativ käme die Ethikkommission der Landesärztekammer, in deren Region das Register angesiedelt ist, in Frage. In jedem Fall sollte die Ethikkommission der Klinik, in der das Register geführt wird, eingebunden werden. Falls Pharmazeutische Unternehmen das Register finanziell unterstützen, so darf keiner der teilnehmenden Ärzte und keiner der für das Register verantwortlichen Personen auf deren Lohnliste stehen. Nur so lassen sich Interessenkonflikte vermeiden.

## ***Limitationen***

Patienten, die nicht von Fachärzten für pädiatrische Nephrologie betreut werden, werden in diesem Register nicht erfasst. In welcher Größenordnung diese Zahl liegt, kann nur spekuliert werden. Vermutlich ist die Dunkelziffer bei den leicht erkrankten Patienten höher. Die Teilnahme am Register ist für Fachärzte wie für Patienten freiwillig. Dadurch wird es zu einer nicht vollständigen Meldung aller Patienten und zur Selektion von gemeldeten Patienten kommen. Der Grad der Vollzähligkeit des Registers ließe sich aber, wie oben beschrieben, mit Hilfe der Capture-Recapture Methode abschätzen. Für den Ausschluss von Selektionsbias gibt es leider keine Methode. Hier gilt es, das Design und die Vorgehensweise so zu wählen, dass alle Beteiligten zu einer vollständigen Meldung aller Patienten motiviert werden. Limitationen liegen auch in der Interpretation der Ergebnisse, die mit großer Sorgfalt und großem Sachverstand erfolgen muss. Kausalzusammenhänge sind vorsichtig zu interpretieren [131,136]. Unbekannte Confounder können das Ergebnis verzerren. Mittels der statistischen Analysemethoden muss eine sorgfältige Regressionsanalyse vorgenommen werden, um den Einfluss bekannter Confounder [137] abzuschätzen. Insbesondere Zusammenhänge zwischen der medikamentösen Therapie und den Outcomes sollten als hypothesen-generierend betrachtet werden, da die Wahl der Therapie keine unabhängige Variable ist, wie oben beschrieben. Um sichere Aussagen über Outcomes von Pharmakotherapien treffen zu können, empfiehlt sich hier - nach dem Vorbild des Kinderkrebsregisters - eine Verzahnung mit Therapieoptimierungsstudien, um eine solide Grundlage für Therapieentscheidungen zu schaffen.

## ***Erforderliche Ressourcen***

Das Register erfordert personelle, finanzielle und technische Ressourcen.

1. **personelle Ressourcen:** Erforderlich sind drei Arten von Berufsgruppen [90]. Hier ist erstens die Gruppe der Forscher zu benennen, die aus den Klinikern (die Fachärzte in den Zentren), einem Statistiker und einem Epidemiologen bestehen. Zweitens braucht man einen Spezialisten für EDV, der ein System für die Dateneingabe, die Übertragung und die Speicherung entwirft und der für die Sicherung der Daten sorgt. Als drittes wird Dateneingabe-Personal benötigt. Auf Ebene der Zentren handelt es sich hier um Assistenzpersonal (MTA, Krankenschwester, Medizinische Fachangestellte), welches geschult wird und die Daten in die Meldebögen eingibt. Auf Ebene der Registerstelle ist eine Person dafür zuständig, die gemeldeten Daten auf Vollständigkeit und Plausibilität zu prüfen, Rückfragen zu klären, die Daten in die EDV-Systeme einzugeben und vor Ort ein Monitoring durchzuführen.
2. **finanzielle Ressourcen:** Taylor et al. [138] beziffern den Finanzbedarf für ein Universitäts-basiertes Register mit einem Vollzeit-Koordinator und einer Teilzeit-Sekretärin auf 215 000 britische Pfund für drei Jahre. Das britische Thalassämie-Register kostet 40 000 Pfund pro Jahr [126]. Auf deutsche Verhältnisse lässt sich dies nicht ohne weiteres übertragen, zeigt aber in etwa die Größenordnung.
3. **technische Ressourcen:** da das Register EDV-basiert ist, müssen die technischen Voraussetzungen dafür gegeben sein. Idealerweise wird das Register an einem Institut für Biometrie und Statistik angesiedelt, das bereits Erfahrung mit Registern oder sogar mit pädiatrischen Registern hat. Hier ist das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik in Mainz zu nennen, an welchem das Kinderkrebsregister geführt wird. Das Helmholtz –Institut für Epidemiologie in München ist zuständig für das Register CEDATA für Kinder und Jugendliche mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ([www.cedata.groupsite.com](http://www.cedata.groupsite.com)). Durch Wahl des geeigneten Standortes lassen sich bereits vorhandene Strukturen effektiv mit nutzen.

## ***Sponsoren***

Ein Register für Krankheiten mit teils jahrelangen Verläufen kann nur dann sinnvolle Ergebnisse liefern, wenn es als Langzeitregister geführt wird. Hier ist viel Engagement, Einfallsreichtum und politisches know-how gefordert, um auch die Finanzierung langfristig zu sichern. Als Sponsoren kommen folgende Institutionen in Frage:

1. Ministerien wie das BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung)
2. Pharmazeutische Hersteller von Medikamenten, die bei den im Register erfassten Erkrankungen angewendet werden (Cave: Interessenkonflikte)
3. Fachgesellschaften

Eine starke Einbindung in die Fachgesellschaft ist hier unerlässlich, weil durch ein hohes Engagement der meldenden Ärzte ohne finanzielle Entschädigung ein großer Beitrag, der keine Kosten verursacht, geleistet wird.

## ***Pläne für die Veröffentlichung von Ergebnissen***

Die Ärzte, die Meldungen an das Register vornehmen, erhalten jährlich einen Bericht über die Aktivitäten des Registers, über die eigenen Zahlen und die Gesamtzahlen.

Der allgemeine Jahresbericht oder Zweijahresbericht des Registers soll über die Homepage für jeden zugänglich sein. Sobald das Register Erkenntnisse liefert, die konkret die Versorgung der Patienten betreffen, werden die betreuenden Ärzte vorrangig informiert. Die Registerstelle hat dafür Sorge zu tragen, dass solche Erkenntnisse zeitnah veröffentlicht werden. Wenn Personen außerhalb des Registers Daten zu Forschungszwecken verwenden möchten, müssen Sie einen Antrag und einen Studienplan bei der Registerstelle einreichen [104]. Diese prüft den Plan nach aktuellem Wissensstand und entscheidet über die Weitergabe der anonymisierten Daten. Hierbei müssen die Bedingungen definiert werden, zu denen andere Wissenschaftler die Registerdaten nutzen dürfen. Im United States Renal Data System ([www.usrds.org](http://www.usrds.org)) finden sich folgende Kriterien, die hier modifiziert übernommen werden können:

1. Die Daten dürfen nur für nicht-kommerzielle Forschungszwecke verwendet werden.
2. Die Daten sollen grundsätzlich nur für Zwecke verwendet werden, die dem medizinischen Fortschritt dienen und möglichst einen Nutzen für die betroffene Population mit sich bringen.
3. Der Empfänger der Daten verpflichtet sich, dass er nicht versucht, Individuen zu identifizieren.
4. Die Daten dürfen vom Empfänger nicht vervielfältigt werden.
5. Die Daten dürfen nicht an Dritte weitergegeben werden.
6. Der Empfänger der Daten verpflichtet sich, seine Ergebnisse vor der Veröffentlichung an die Registerstelle mitzuteilen. Die Registerstelle muss das eingereichte Manuskript innerhalb von 30 Tagen prüfen und eine Stellungnahme abgeben. Bestehen seitens der Registerstelle erhebliche Zweifel am sachgerechten Umgang mit den Daten, so kann die Registerstelle die Erlaubnis zur Verwendung der Daten widerrufen. Hierbei müssen sich die Verantwortlichen auf den aktuellen Stand der Forschung berufen und ihre Ablehnung begründen können.

Die Registerstelle hat dafür Sorge zu tragen, dass die Daten nicht zu einem Zweck verwendet werden, der einen Nachteil für die betroffene Patientenpopulation mit sich bringt.

Beispielsweise dürfen die Daten nicht benutzt werden, um Versicherungsgesellschaften auf teure Risiken bei bestimmten Krankheiten oder Befundkonstellationen hinzuweisen.

## ***Verantwortliche Personen und Gruppen***

Das Register benötigt eine **wissenschaftliche Leitung**, die aus zwei bis drei pädiatrischen Nephrologen, einem Statistiker und einem Epidemiologen besteht. Dieses Gremium ist für die Struktur und Funktion des Registers verantwortlich. Zu Beginn legt die wissenschaftliche Leitung fest, welche Daten erhoben und welche Auswertungen vorgenommen werden, d.h. sie diskutiert und modifiziert diesen Studienplan. Im Verlauf des Registers ist diese Gruppe dafür zuständig, Kontakt mit den meldenden Ärzten zu pflegen und sie zu motivieren, über Anfragen von Wissenschaftlern zur Verwendung von Registerdaten zu entscheiden, die eigenen wissenschaftlichen Auswertungen und Publikationen zu steuern, den Verlauf des Registers im vorher festgelegten Turnus (z.B. alle 6 Monate) zu reflektieren und wenn nötig den Studienplan oder einzelne Formulare nachzubessern (Amendments). Die wissenschaftliche Leitung hält regelmäßigen Kontakt zum Institut, an dem das Register geführt wird (auch „Registerstelle“ genannt).

Die **Registerstelle** ist zuständig für die Organisation und Durchführung des Registers, für das Datenmanagement, die Datenbereinigung und das Monitoring.

Um die Anforderungen der EU-Verordnung an Kinderstudien zu erfüllen, ist außerdem die Einrichtung eines **Data Monitoring Committee** erforderlich, welches die Aufgabe hat, Meldungen über UAW zu bewerten [92]. Dieses Gremium sollte von drei Fachleuten (pädiatrische Nephrologen und Pharmakologen) besetzt sein, die von der wissenschaftlichen Leitung benannt werden [100].

## ***Ausblick***

Die Einführung eines Registers wie das hier beschriebene NIKI-Register könnte langfristig die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit präterminalen chronischen Nierenerkrankungen verbessern. Auch Aspekte, die hier noch nicht beschrieben wurden, könnten vom Register mit erfasst werden, wie z.B. die Lebensqualität. Ob ein solches Register den Weg in die praktische Umsetzung schafft, hängt von einer Reihe Faktoren ab. Letztlich kann nur ein Zusammenspiel aus persönlichem Engagement der entsprechenden Fachärzte, aus gesundheitspolitischem Geschick der Initiatoren und aus wohlwollender Unterstützung von Instituten, Sponsoren, Eltern und Patienten den Erfolg des NIKI-Registers garantieren. Ein Blick auf das, was das Deutsche Kinderkrebsregister erreicht hat, kann dabei allen Beteiligten zur Motivation dienen. Im Sinne der Patienten wäre es höchst wünschenswert, ein Register wie das hier entworfene NIKI-Register einzuführen.



## Zusammenfassung

Die Entwicklung der Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonisten (kurz AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten) geht auf die 1970-er und 80-er Jahre zurück. Die Stoffgruppe umfasst zurzeit sieben zugelassene Wirkstoffe (Losartan, Valsartan, Eprosartan, Irbesartan, Candesartan, Telmisartan und Olmesartan), die sich durch eine hohe Affinität zum AT<sub>1</sub>-Rezeptor, Bioverfügbarkeit nach peroraler Applikation und lange Wirkdauer auszeichnen. Sie weisen keine agonistische Wirkung auf.

Alle AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten besitzen eine Zulassung für die Indikation Essentielle Hypertonie. Einige von ihnen (Losartan, Valsartan und Candesartan) haben die Zulassung für Chronische Herzinsuffizienz, sofern ACE-Hemmer nicht angewendet werden können.

Losartan und Irbesartan sind darüber hinaus zugelassen für die Therapie der Diabetischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetes mellitus. Für Losartan wurde Mitte 2009 die Zulassung erweitert um die Indikation Primärprophylaxe des Schlaganfalls bei Hypertonikern mit EKG-dokumentierter LVH (linksventrikuläre Hypertrophie).

In Deutschland und allen anderen Europäischen Ländern gelten die Zulassungen für Patienten ab 18 Jahre. In den USA sind Losartan und Valsartan zugelassen für Kinder ab 6 Jahren mit Hypertonie.

Die wichtigsten klinischen Wirkungen der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten sind eine langanhaltende Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, Natriurese und Diurese, Verbesserung oder Verzögerung der Entwicklung einer LVH, Verzögerung des Fortschreitens einer Nephropathie und Schutz vor atherosklerotischen Prozessen. Fett- und Glucosestoffwechsel werden nicht negativ beeinflusst.

Bis jetzt gibt es keine systematische Untersuchung zur Eignung der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern. Außerdem fehlt es generell in der Pädiatrie an Methoden, um die Wirksamkeit von Medikamenten bei chronischen Erkrankungen mit langen Verläufen nachzuweisen.

Diese Arbeit untersucht erstmals die Frage nach der Wirksamkeit und Sicherheit der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern und Jugendlichen mit der Methode einer „Systematischen Übersichtsarbeit“ nach den Standards der Cochrane Collaboration.

Darüber hinaus wird eine Methode entwickelt und evaluiert (NIKI-Register), mit der es möglich wäre, in Zukunft neue Erkenntnisse über die Wirkungen von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten und anderen Medikamenten bei präterminalen chronischen Nierenerkrankungen im Kindesalter zu gewinnen.

### SYSTEMATISCHE ÜBERSICHTSARBEIT:

#### Wirksamkeit und Sicherheit der Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonisten bei Kindern und Jugendlichen

Ziel der Untersuchung war, die Wirksamkeit und Sicherheit der Angiotensin-II-Rezeptor(Typ AT<sub>1</sub>)-Antagonisten bei Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie und/oder verschiedenen Nierenerkrankungen zu untersuchen. Primäre Zielkriterien waren Blutdruck und Proteinurie. Die systematische Literatursuche erfolgte in Medline, Embase, The Cochrane Library und BIOSIS Previews. Die Erstautoren von klinischen Studien und pharmazeutische Hersteller wurden mit der Bitte um weitere Literaturhinweise angeschrieben. In drei Journalen wurde eine Handsuche durchgeführt.

Ausgewählt wurden RCTs, nicht kontrollierte Studien und Fallreihen, in denen AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern und Jugendlichen angewendet wurden. Einzelfallberichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und embryotoxische Effekte wurden auch in die Untersuchung einbezogen.

In vier RCTs mit insgesamt 698 Patienten sank der mittlere systolische Blutdruck um 10.5 mm Hg (95 % Konfidenzintervall 9.8-11.2) und der mittlere diastolische Blutdruck um 6.4 mm Hg (95 % Konfidenzintervall 5.8-7.0).

In zwei RCTs und vier Fallreihen wurde eine Proteinurie um 30 % - 64 % (range) reduziert. Daten zur Sicherheit der AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten bei Kindern und Jugendlichen waren vergleichbar mit Daten, die aus Erwachsenenstudien bekannt sind.

Die Endpunkte Blutdruck und Proteinurie sind sogenannte Surrogatparameter. Ihre Korrelation mit klinischen Endpunkten ist aber relativ gut belegt.

Die Evidenz dieser Ergebnisse beruht auf RCTs (Evidenzlevel I) für den Endpunkt Blutdruck und auf niedrigeren Evidenzleveln für den Endpunkt Proteinurie.

Bei Kindern mit chronischen Nierenerkrankungen sind RCTs aus verschiedenen Gründen kaum durchführbar. In diesen Fällen werden alternative Methoden gebraucht.

Register könnten hier in Zukunft zu mehr Evidenz beitragen.

#### REGISTERENTWURF:

##### Präterminale chronische Nierenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen: „NIKI“-Register

Ein nationales Register zur Erfassung von Kindern und Jugendlichen mit präterminalen chronischen Nierenerkrankungen soll die Möglichkeit bieten, die Kenntnisse über diese seltenen Erkrankungen zu erweitern und die Versorgung und Therapie der Kinder und Jugendlichen zu verbessern. Es handelt sich um ein Langzeitregister mit unbefristetem Follow-up.

Das Register berücksichtigt mehrere Fragestellungen simultan: die Epidemiologie (Inzidenz und Prävalenz), die unterschiedlichen Krankheitsverläufe, die Erforschung prognostischer Faktoren und eine Langzeitsurveillance der medikamentösen Therapien hinsichtlich der erwünschten und unerwünschten Wirkungen.

Das Register soll mit Therapieoptimierungsstudien für Subgruppen mit bestimmten Grunderkrankungen vernetzt werden.

Der Meldebogen für das Register wurde in einer Pilottestung mit 20 Patienten und zwei unabhängigen Bearbeitern evaluiert. Dabei zeigte sich, dass der Übereinstimmungsgrad in den Antworten der beiden Bearbeiter hoch war. Kritische Fragen (Diagnosen, Dosierung der Medikamente, Blutdruckmesswerte) sollen durch den Arzt beantwortet bzw. kontrolliert werden.

Eine kontinuierliche Sicherung der Datenqualität ist auf mehreren Ebenen erforderlich. Die Vollständigkeit der Patientenerfassung, Vollständigkeit der erfassten Daten, die Plausibilität und Korrektheit der erfassten Daten wird durch geeignete Methoden gesichert.

Das Register wird unter voller Wahrung der jeweils gültigen Datenschutzbestimmungen und mit Beachtung der Datensicherheit geführt. Das Registerprotokoll sieht die Kontrolle durch eine Ethikkommission vor.

Der statistische Analyseplan wird im Voraus festgelegt. Bei nachträglichen Änderungen sind diese als solche kenntlich zu machen.

Als Sponsoren für das Register kommen Ministerien wie das BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung), Pharmazeutische Hersteller und Fachgesellschaften in Frage.

Das Register benötigt eine wissenschaftliche Leitung, die aus zwei bis drei pädiatrischen Nephrologen, einem Statistiker und einem Epidemiologen besteht. Die Registerstelle, die an einem wissenschaftlichen Institut mit Erfahrung in der Registerführung angesiedelt sein sollte, ist zuständig für die Organisation und Durchführung des Registers, für das Datenmanagement,

die Datenbereinigung und das Monitoring. Außerdem ist die Einrichtung eines Data Monitoring Committee erforderlich, welches die Aufgabe hat, Meldungen über UAW zu bewerten.

Nur ein Zusammenspiel aus persönlichem Engagement der entsprechenden Fachärzte, aus gesundheitspolitischem Geschick der Initiatoren und aus wohlwollender Unterstützung von Instituten, Sponsoren, Eltern und Patienten kann den Erfolg des NIKI-Registers garantieren. Im Sinne der Patienten wäre es höchst wünschenswert, ein Register wie das hier entworfene NIKI-Register einzuführen.

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>ACE</b>	<b>angiotensin converting enzyme</b>
<b>AUC</b>	<b>area under curve</b>
<b>BP</b>	<b>blood pressure</b>
<b>conf.int.</b>	<b>Konfidenzintervall</b>
<b>EKG</b>	<b>Elektrokardiogramm</b>
<b>FDA</b>	<b>Food and Drug Administration</b>
<b>HCTZ</b>	<b>Hydrochlorothiazid</b>
<b>KC</b>	<b>Kreatinin Clearance</b>
<b>LVH</b>	<b>Linksventrikuläre Hypertrophie</b>
<b>mean</b>	<b>Mittelwert</b>
<b>MeSH</b>	<b>medical subject heading</b>
<b>pA<sub>2</sub></b>	<b>Maß für die Affinität eines Antagonisten zum Rezeptor</b>
<b>PIP</b>	<b>Pediatric Investigation Plan</b>
<b>PPAR-γ</b>	<b>peroxisome proliferator activated receptor gamma</b>
<b>RAAS</b>	<b>Renin-Angiotensin-Aldosteron System</b>
<b>RCT</b>	<b>randomized controlled trial</b>
<b>syst./diast.</b>	<b>systolisch / diastolisch</b>
<b>TGF-beta</b>	<b>transforming growth factor beta</b>
<b>UAW</b>	<b>unerwünschte Arzneimittel-Wirkung</b>
<b>WHO</b>	<b>World Health Organization</b>

## Literatur

1. Aulakh GK, Sodhi RK, Singh M. An update on non-peptide angiotensin receptor antagonists and related RAAS modulators. *Life Sci* 2007;81:615-639
2. Wong PC, Timmermans PB. Historical development of losartan (DuP 753) and angiotensin II receptor subtypes. *Blood Press Suppl* 1996;3:11-14
3. Wexler RR, Carini DJ, Duncia JV, et al. Rationale for the chemical development of angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertens* 1992;5:209S-220S
4. Farsang C, Fischer J. *Analogue-based Drug Discovery Chapter 8: Optimizing Antihypertensive Therapy by Angiotensin Receptor Blockers* Wiley-VCH; 2006
5. Balkrishnan R, Phatak H, Gleim G, Karve S. Assessment of the use of angiotensin receptor blockers in major European markets among paediatric population for treating essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2009;23:420-425
6. Herder SD, Weber E, Winkemann A, Herder C, Morck H. Efficacy and safety of angiotensin II receptor type 1 antagonists in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2009;25:801-811
7. Regitz-Zagrosek V, Unger T. *Angiotensinrezeptor-Antagonisten- Therapeutischer Einsatz bei Hypertonie und Herzinsuffizienz*. 1. Auflage ed. Bremen: UNI-MED Verlag AG; 2003
8. Hausteil K-O. Sind ACE-Hemmer und Angiotensin II Rezeptor-Antagonisten wirkungsgleich? *Arzneiverordnung in der Praxis* 1998;14-15
9. Nieber K. Renin-Inhibitoren: Neue Hoffnung für Patienten mit Hypertonie. *Pharmazeutische Zeitung* 2008;<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=4490>
10. Berlin Chemie Menarini; Fachinformation Votum. In, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/27/002709pdf>; April 2008
11. Bristol-Myers-Squibb; Fachinformation Karvea Filmtabletten. In, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/16/001664pdf>; August 2008
12. AstraZeneca; Fachinformation Atacand. In, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/20/002066pdf>; Juli 2007
13. Boehringer Ingelheim; Fachinformation Micardis. In, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/39/003957pdf>; Juli 2008
14. sanofi Aventis; Fachinformation Aprovel 150 mg Tabletten. In, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/16/001666pdf>; Juni 2008
15. Solvay Arzneimittel; Fachinformation Teveten mono 600 mg Filmtabletten. In, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/59/005955pdf>; Juni 2008
16. Takeda Pharma; Fachinformation Blopess Tabletten. In, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/84/008459pdf>; Mai 2007
17. Novartis Pharma; Fachinformation Diovan Filmtabletten. In, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/67/006799pdf>; Mai 2008
18. Berlin Chemie; Fachinformation Vocado. In, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/01/16/011610pdf>; November 2008
19. MSD; Fachinformation Lorzaar 12,5 Start/ -Protect. In, <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/00/84/008493pdf>; September 2008

20. Daiichy Sankyo; Fachinformation Sevika. In, <http://www.fachinfode/data/fi/jsearch/FachInfo/data/fi/pdf/01/15/011504pdf;> November 2008
21. Cortina G, Wiesmayr S, Jungraithmayr T, Zimmerhackl L. Arterielle Hypertonie im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatr Praxis* 2007;70:29-40
22. Seikaly MG. Hypertension in children: an update on treatment strategies. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:170-177
23. Bergstein JM. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol* 1999;13:697-700
24. Mathiesen ER, Saurbrey N, Hommel E, Parving HH. Prevalence of microalbuminuria in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986;29:640-643
25. Ettinger L-M, DiMartino-Nardi J-R, Flynn J-T. Early development of diabetic nephropathy in adolescent type 2 diabetes mellitus (T2DM).
26. Libman IM, Arslanian SA. Prevention and treatment of type 2 diabetes in youth. *Horm Res* 2007;67:22-34
27. Abt K. Descriptive data analysis: a concept between confirmatory and exploratory data analysis. *Methods Inf Med* 1987;26:77-88
28. Shahinfar S, Cano F, Soffer BA, et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *Am J Hypertens* 2005;18:183-190
29. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration. In: Higgins J, Green S eds, Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org); 2008
30. White CT, Macpherson CF, Hurley RM, Matsell DG. Antiproteinuric effects of enalapril and losartan: a pilot study. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1038-1043
31. FDA: clinical pharmacology reviews, irbesartan. In, [http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2005/20757s034\\_Avapro\\_Clinical\\_BPCApdf](http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2005/20757s034_Avapro_Clinical_BPCApdf); 2004
32. Flynn JT, Meyers KE, Neto JP, et al. Efficacy and safety of the Angiotensin receptor blocker valsartan in children with hypertension aged 1 to 5 years. *Hypertension* 2008;52:222-228
33. Trachtman H, Hainer JW, Sugg J, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:743-750
34. Gartenmann AC, Fossali E, von Vigier RO, et al. Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood. *Kidney Int* 2003;64:1450-1454
35. Salcedo-Alejos M, Banda-Espinoza F, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Irbesartan reduces creatinine clearance in type 1 diabetic children with renal hyperfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2120-2125
36. Franks AM, O'Brien CE, Stowe CD, Wells TG, Gardner SF. Candesartan cilexetil effectively reduces blood pressure in hypertensive children. *Ann Pharmacother* 2008;42:1388-1395
37. Yang Y, Ohta K, Shimizu M, et al. Treatment with low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2005;64:35-40
38. Ellis D, Vats A, Moritz ML, et al. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003;143:89-97
39. Butani L. Angiotensin blockade in children with chronic glomerulonephritis and heavy proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1651-1654

40. von Vigier RO, Zberg PM, Teuffel O, Bianchetti MG. Preliminary experience with the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in chronic kidney disease. *Eur J Pediatr* 2000;159:590-593
41. Frascini LM, Von Vigier RO, Pfister R, et al. Effectiveness and safety of the angiotensin II antagonist irbesartan in children with chronic kidney diseases. *Am J Hypertens* 2002;15:1057-1063
42. Ellis D, Moritz ML, Vats A, Janosky JE. Antihypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan. A long-term study in children with renal disorders. *Am J Hypertens* 2004;17:928-935
43. Simonetti GD, von Vigier RO, Konrad M, et al. Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1480-1482
44. Litwin M, Grenda R, Sladowska J, Antoniewicz J. Add-on therapy with angiotensin II receptor 1 blocker in children with chronic kidney disease already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1716-1722
45. Sakarcı A, Tenney F, Wilson JT, et al. The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2001;41:742-749
46. Bald M, Holder M, Zieger M, Vochem M, Leichter HE. Increased renal echogenicity in a preterm neonate. Kidneys with tubular dysplasia due to exposure to candesartan during pregnancy. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1664-1665, 1666-1668
47. Bass JK, Faix RG. Gestational therapy with an angiotensin II receptor antagonist and transient renal failure in a premature infant. *Am J Perinatol* 2006;23:313-317
48. Bos-Thompson MA, Hillaire-Buys D, Muller F, et al. Fetal toxic effects of angiotensin II receptor antagonists: case report and follow-up after birth. *Ann Pharmacother* 2005;39:157-161
49. Cox RM, Anderson JM, Cox P. Defective embryogenesis with angiotensin II receptor antagonists in pregnancy. *BJOG* 2003;110:1038
50. Briggs GG, Nageotte MP. Fatal fetal outcome with the combined use of valsartan and atenolol. *Ann Pharmacother* 2001;35:859-861
51. Pietrement C, Malot L, Santerne B, et al. Neonatal acute renal failure secondary to maternal exposure to telmisartan, angiotensin II receptor antagonist. *J Perinatol* 2003;23:254-255
52. Simonetti GD, Baumann T, Pachlopnik JM, von Vigier RO, Bianchetti MG. Non-lethal fetal toxicity of the angiotensin receptor blocker candesartan. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1329-1330
53. Saji H, Yamanaka M, Hagiwara A, Ijiri R. Losartan and fetal toxic effects. *Lancet* 2001;357:363
54. Fujinaga S, Kaneko K, Ohtomo Y, Yamashiro Y. Acute renal failure induced by an angiotensin II receptor antagonist in a 14-year-old boy with reflux nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2006;21:601-602
55. Hanevold CD. Acute renal failure during lisinopril and losartan therapy for proteinuria. *Pharmacotherapy* 2006;26:1348-1351
56. Simonetti GD, Bianchetti MG, Konrad M, von Vigier RO. Severe anemia caused by the angiotensin receptor blocker irbesartan after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2007;22:756-757
57. Donati-Genet P, Bianchetti MG. Modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system and cough in childhood. *Pediatr Nephrol* 1996;10:545-546
58. Bhattacharjee R. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibitor and losartan in IgA nephropathy.
59. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:123-130

60. Martinovic J, Benachi A, Laurent N, Daikha-Dahmane F, Gubler MC. Fetal toxic effects and angiotensin-II-receptor antagonists. *Lancet* 2001;358:241-242
61. Cheung BM, Cheung GT, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006;20:37-43
62. Bogdanovic R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008;23:507-525
63. Hilgers KF, Dotsch J, Rascher W, Mann JF. Treatment strategies in patients with chronic renal disease: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, or both? *Pediatr Nephrol* 2004;19:956-961
64. Wenzel U, Dominiak P, Neumayer H-H, Wolf G. Hemmung der Progression von chronischen Nierenerkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2003;100:A 2072 - A 2079
65. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008;148:30-48
66. Vogt L, Laverman G-D, de-Zeeuw D, Navis G. Maximal titration for proteinuria reduction by RAS-blockade: A feasible strategy?
67. Simonetti GD, Rizzi M, Donadini R, Bianchetti MG. Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and proteinuria in childhood. *J Hypertens* 2007;25:2370-2376
68. Feld LG, Corey H. Hypertension in childhood. *Pediatr Rev* 2007;28:283-298
69. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:S1-290
70. Yoshikawa N, Tanaka R, Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001;16:446-457
71. Lv J, Zhang H, Zhou Y, et al. Natural history of immunoglobulin A nephropathy and predictive factors of prognosis: a long-term follow up of 204 cases in China. *Nephrology (Carlton)* 2008;13:242-246
72. Assadi F. Effect of microalbuminuria lowering on regression of left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr Cardiol* 2007;28:27-33
73. Wolf G, Misselwitz J. Proteinurie und Progression von Nierenerkrankungen. *päd* 2009;15:80-84
74. Flynn JT. Ethics of placebo use in pediatric clinical trials: the case of antihypertensive drug studies. *Hypertension* 2003;42:865-869
75. Benjamin DK, Jr., Smith PB, Jadhav P, et al. Pediatric antihypertensive trial failures: analysis of end points and dose range. *Hypertension* 2008;51:834-840
76. Smith PB, Li JS, Murphy MD, Califf RM, Benjamin DK, Jr. Safety of placebo controls in pediatric hypertension trials. *Hypertension* 2008;51:829-833
77. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN, et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2447-2456
78. Pylypchuk GB. ACE inhibitor- versus angiotensin II blocker-induced cough and angioedema. *Ann Pharmacother* 1998;32:1060-1066
79. Lo KS. Angioedema associated with candesartan. *Pharmacotherapy* 2002;22:1176-1179
80. Irons BK, Kumar A. Valsartan-induced angioedema. *Ann Pharmacother* 2003;37:1024-1027
81. Balit CR, Gilmore SP, Isbister GK. Unintentional paediatric ingestions of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *J Paediatr Child Health* 2007;43:686-688
82. Ellis D. Combined use of enalapril and losartan to reduce proteinuria: a question of safety. *Am J Kidney Dis* 2002;39:209-211



83. Meier CM, Simonetti GD, Ghiglia S, et al. Palatability of angiotensin II antagonists among nephropathic children. In, British journal of clinical pharmacology; 2007:628-631
84. Wuhl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol* 2008;23:705-716
85. Lacro RV, Dietz HC, Wruck LM, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial of beta-blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. In, American heart journal; 2007:624-631
86. Stuart AG, Williams A. Marfan's syndrome and the heart. *Arch Dis Child* 2007;92:351-356
87. Williams A, Davies S, Stuart AG, Wilson DG, Fraser AG. Medical treatment of Marfan syndrome: a time for change. *Heart* 2008;94:414-421
88. Pozzi C, Del Vecchio L, Casartelli D, et al. ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in IgA nephropathy with mild proteinuria: the ACEARB study. In, Journal of nephrology; 2006:508-514
89. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312:1215-1218
90. Goldberg J, Gelfand HM, Levy PS. Registry evaluation methods: a review and case study. *Epidemiologic Reviews* 1980;2:210-220
91. Reinhardt D. Therapieempfehlung zur Lupusnephritis bei Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2007;1175-1188
92. Lehmann B, Mentzer D, Fischer T, Mallinckrodt-Pape K. [Clinical trials in children--between the expectations of scientific requirements, the assurance of proven treatment and ethical demands]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2009;52:410-416
93. Kager L. Pharmakogenomik. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2008;156:357-362
94. Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: Relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment: Results from the Swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation vs atenolol (SILVHIA) trial.
95. Albers S, Meibohm B, Mir TS, Laer S. Population pharmacokinetics and dose simulation of carvedilol in pediatric patients with congestive heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2007;65:511-522
96. Meibohm B, Laer S, Panetta JC, Barrett JS. Population Pharmacokinetic Studies in Pediatrics: Issues in Design and Analysis. *The AAPS Journal* 2005;7:E475-E487
97. Willmann S, Höhn K, Edginton A, et al. Development of a Physiology-Based Whole-Body Population Model for Assessing the Influence of Individual Variability on the Pharmacokinetics of Drugs. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 2007;34:401-433
98. Gliklich R, Dreyer N, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. (Prepared by Outcome DEcIDE Center (Outcome Sciences, Inc. dba Outcome) under Contract No. HHSA 290200500351TO1.) AHRQ Publication No. 07-EHC001-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. In; 2007
99. Mathis S. Charakterisierung von medizinischen Registern im Auswahlprozess systematischer Übersichtsarbeiten. In; 2009
100. K.Wegscheider. Medizinische Register. Nutzen und Grenzen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2004;47:416-421
101. Black N. Developing high quality clinical databases: The key to a new research paradigm. *BMJ* 1997;315:381-382

102. Lim T-O, Goh A, Lim Y-N, Morad Z. Review article: Use of renal registry data for research, health-care planning and quality improvement: What can we learn from registry data in the Asia-Pacific region? *Nephrology* 2008;745-752
103. Iorio A, Olioecchio E, Morfini M, Mannucci PM. Italian Registry of Haemophilia and Allied Disorders. Objectives, methodology and data analysis. *Haemophilia* 2008;14:444-453
104. Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, et al. International registry for primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol* 2005;25:290-296
105. Zeymer U, Senges J. Qualitätsregister in der Kardiologie. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2004;47:533-539
106. Bestehorn K. Medizinische Register: ein Beitrag zur Versorgungsforschung. *Med Klin* 2005;11:722-728
107. Wegscheider K. Medizinische Register. Nutzen und Grenzen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2004;5:416-421
108. Chesney RW. The future of pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 2005;20:867-871
109. Jager KJ, Stel VS, Wanner C, Zoccali C, Dekker FW. The valuable contribution of observational studies to nephrology. *Kidney Int* 2007;6:671-675
110. Kurth B-M. Über den Nutzen medizinischer Register. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2004:415
111. Böhm K, Taubmann D. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2004;5:457-463
112. Kamtsiuris P, Atzpodien K, Ellert U, Schlack R, Schlaud M. Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2007:686-700
113. Ardissino G, Dacco V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 2003;111:e382-387
114. Tizard EJ, Verrina E, van Stralen KJ, Jager KJ. Progress with the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN)/ERA-EDTA Registry for children with established renal failure (ERF). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2615-2617
115. van der Heijden BJ, van Dijk PC, Verrier-Jones K, Jager KJ, Briggs JD. Renal replacement therapy in children: data from 12 registries in Europe. *Pediatr Nephrol* 2004;19:213-221
116. McDonald SP, Craig J, L.Y. A, al. e. Dialysis outcomes among pediatric patients by dialysis modality- a multinational registry study. *J Am Soc Nephrol* 2007:729A
117. Smith JM, Stablein DM, Munoz R, Hebert D, McDonald RA. Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 2007;11:366-373
118. Foundation. NK. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002:S1-S266
119. Lameire N, Jager K, van Biesen W, de Bacquer D, Vanholder R. Chronic kidney disease: a European perspective. *Kidney Int Suppl* 2005:S30-38
120. Becker N. Erfahrungen bei der wissenschaftlichen Nutzung von Krebsregisterdaten. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2004 2004;5:444-450
121. Kaatsch P. Das Deutsche Kinderkrebsregister im Umfeld günstiger Rahmenbedingungen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2004 · 47:437-443 DOI 10.1007/s00103-004-0829-0 2004;5:437-443
122. Epstein M. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *pharmacoepidemiology and drug safety* 2008;17:200-208

123. Klar R, Graubner B. Lehrbuch der Medizinischen Informatik, Biometrie und Epidemiologie. In: Seelos H-J ed, Kapitel 2: Medizinische Dokumentation Stand 8296 (Korr 25996, ergänzt 2982001) SEELOS96DOC. Berlin: de Gruyter; 1997
124. Thomas L. Labor und Diagnose. In: Thomas L ed. 6. ed: TH-Books Verlagsgesellschaft; 2005
125. Thomas C, Thomas L. Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion. Deutsches Ärzteblatt 2009;106:849-854
126. Modell B, Khan M, Darlison M, et al. A national register for surveillance of inherited disorders: beta thalassaemia in the United Kingdom. Bull World Health Organ 2001;79:1006-1013
127. Victor A, Elsässer A, Hommel G, Blettner M. Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Deutsches Ärzteblatt 2010;107:50-56
128. Jager KJ, van Dijk PC, Zoccali C, Dekker FW. The analysis of survival data: the Kaplan-Meier method. Kidney Int 2008;5:560-565
129. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Linear and logistic regression analysis. Kidney Int 2008;7:806-810
130. van Dijk PC, Jager KJ, Zwinderman AH, Zoccali C, Dekker FW. The analysis of survival data in nephrology: basic concepts and methods of Cox regression. Kidney Int 2008 Sep;6:705-709
131. Green SB, Byar DP. Using observational data from registries to compare treatments: the fallacy of omnimetrics. In, Statistics in Medicine; 1984:361-373
132. Larsen IK, Smastuen M, Johannesen TB, et al. Data quality at the Cancer Registry of Norway: an overview of comparability, completeness, validity and timeliness. Eur J Cancer 2009;45:1218-1231
133. Parkin DM, Brayc F. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods Part II. Completeness. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 2008;2009:756-764
134. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educational and Psychological Measurement 1960:37-46
135. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. Der Kappa-Koeffizient. Dtsch Med Wochenschr 2007:e65-e68
136. Schechter MS. Patient registry analyses: seize the data, but caveat lector. J Pediatr 2008;153:733-735
137. Jager KJ, Zoccali C, Macleod A, Dekker FW. Confounding: what it is and how to deal with it. Kidney Int 2008;73:256-260
138. Taylor L, Casson D, Platt MJ. Issues and experience around the Paediatric Register of Inflammatory Bowel Disease. Arch Dis Child 2003;88:891-893

## Anhang

## Anhang 1

### Suchstrategie Medline via Pubmed

((("losartan"[MeSH Terms] OR losartan[Text Word]) OR ("valsartan"[Substance Name] OR valsartan[Text Word]) OR ("eprosartan"[Substance Name] OR eprosartan[Text Word]) OR ("irbesartan"[Substance Name] OR irbesartan[Text Word]) OR ("candesartan"[Substance Name] OR candesartan[Text Word]) OR ("telmisartan"[Substance Name] OR telmisartan[Text Word]) OR ("olmesartan"[Substance Name] OR olmesartan[Text Word]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])) OR ("Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers"[Mesh] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))

### Suchstrategie Embase ( Expertensuche)

188

7

5 AND 6

592

6

child? OR adolescent? OR infant?

1198351

5

losartan OR valsartan OR eprosartan OR irbesartan OR candesartan OR telmisartan OR olmesartan OR angiotensin receptor antagonist\*

24900

### Suchstrategie Cochrane Library

ID	Search
#1	(losartan) or (valsartan) or (eprosartan) or (irbesartan)
#2	(candesartan) or (telmisartan) or (olmesarten) or (angiotensin receptor antagonist)
#3	(#1 OR #2)
#4	(child*) or (adolescent*) or (infant*) or (pediatric*)
#5	(#3 AND #4)

### Suchstrategie Biosis Previews

(losartan or valsartan or eprosartan or irbesartan or candesartan or telmisartan or olmesartan or angiotensin receptor antagonist) and (child\* or adolescent\* or infant\*)

## Anhang 2

Wirksamkeit und Sicherheit der Angiotensinrezeptor-Antagonisten bei Kindern und Jugendlichen.

Eine Systematische Übersichtsarbeit

### Datenextraktion und Qualitätsbewertung RCT

Titel der Studie:

\_\_\_\_\_

Name des Erstautors: \_\_\_\_\_

Jahr der Publikation: \_\_\_\_\_

Journal und

Ausgabe: \_\_\_\_\_

andere

Quellen: \_\_\_\_\_

#### Studiendesign:

☐ RCT ☐ placebokontrolliert ☐ andere

Kontrolle: \_\_\_\_\_

☐ doppelblind ☐ einfach blind ☐ offen

☐ crossover design

☐ Dosisfindungsstudie

☐ unkontrollierte Studie

☐ Fallreihe

Sonstiges: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### Studienort:

☐ Deutschland

☐ Kanada

☐ USA

☐ anderes Land: \_\_\_\_\_

☐ keine Angaben

☐ multicenter

☐ single center

☐ Universitätsklinik

☐ andere Klinik

☐ pädiatrische Ambulanz

☐ Kliniksambulanz

☐ keine Angaben

Sonstiges: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### Studienteilnehmer:

Anzahl: \_\_\_\_\_

Altersspanne: \_\_\_\_\_

Mittelwert: \_\_\_\_\_

Median: \_\_\_\_\_  
Geschlechterverteilung: männlich \_\_\_\_\_ weiblich \_\_\_\_\_  
sonstige Eigenschaften: \_\_\_\_\_

---

Einschlusskriterien:

Ausschlusskriterien:

Wurde die Anzahl der Probanden (Studiengröße) begründet?

- ☐ Ja  
☐ Nein  
☐ keine Angabe

Erfolgte eine Powerberechnung?

- ☐ Ja  
☐ Nein  
☐ keine Angabe

**Zielkriterien:**

- ☐ Blutdruck  
☐ Proteinurie/Albuminurie  
☐ GFR  
☐ Herz-assoziierte Masszahl  
☐

sonstiges: \_\_\_\_\_

**Intervention:**

graphische Darstellung des zeitlichen Studienverlaufs, falls geeignet:

*Dauer der Behandlung:*

- ☐ vor Behandlungsbeginn: \_\_\_\_\_  
☐ Phase 1: \_\_\_\_\_  
☐ Washout: \_\_\_\_\_

☐ Phase 2: \_\_\_\_\_  
☐ Nachbeobachtung: \_\_\_\_\_

*Behandlungsgruppe:*

☐ Losartan  
☐ Valsartan  
☐ Irbesartan  
☐ sonstiges: \_\_\_\_\_

Dosierungsschema: \_\_\_\_\_

*Vergleichsgruppe:*

☐ keine Vergleichsgruppe  
☐ Placebo  
☐ andere Pharmakotherapie: \_\_\_\_\_

Dosierungsschema: \_\_\_\_\_

*Crossover- oder mehrphasiges Design:*

	Phase 1	Phase 2	Phase 3
Gruppe 1			
Gruppe 2			
Gruppe 3			

Wurde die Compliance/Adherence gemessen?

☐ Keine Angabe  
☐ Nein  
☐ Ja,

Methode: \_\_\_\_\_

Sonstige Medikationen während der Studie:

--

**Messparameter und Messmethoden:**

Zeitpunkt der Messung ab Therapiebeginn: \_\_\_\_\_

Weitere Messungen zu anderen Zeiten: \_\_\_\_\_

☐ keine Angaben zum Zeitpunkt der weiteren Messung(en)

*Messmethoden und Einheiten:*

☐ Proteinurie 

--

☐ Blutdruck 

--

☐ ccr 

--



☐sonstiges

**Datenanalyse und Statistik:**

Beschreibung der statistischen Methode(n):

☐nein      ☐ja , welche?

Im Voraus geplante Subgruppenanalyse? ☐Nein    ☐ja, welche?

Nicht vorausgeplante Analyse?                      ☐Nein    ☐ja, welche?

☐Sonstiges

## Qualitätsbewertung:

**Selection bias** = systematische Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor Studienbeginn

**Performance bias** = systematische Unterschiede in der Behandlung der beiden Gruppen abgesehen von der Intervention

**Detection bias** = systematische Unterschiede bei der Messung und/oder Auswertung der Messergebnisse

**Attrition bias** = systematische Unterschiede durch verlorengegangene Patienten und Studienabbrecher

*Wie war die Randomisierung?*

☐ Adäquat ☐ nicht adäquat ☐ nicht eindeutig zu bewerten ☐ keine Randomisierung

*Methode der Randomisierung?*

☐ Keine Angaben

☐ Zufallszahlentabelle

☐ PC-gestützter Zufallszahlengenerator

☐ Blockrandomisierung,

Blocklänge: \_\_\_\_\_

☐ stratifizierte Randomisierung,

Strata: \_\_\_\_\_

☐

Sonstiges: \_\_\_\_\_

*Wie war die Zuteilung zur Behandlungs- bzw. Vergleichsgruppe verblindet?*

☐ Adäquat ☐ nicht adäquat ☐ nicht eindeutig zu bewerten ☐ keine Verblindung

*Methode der Verblindung?*

☐ Keine Angaben

☐ verschlossene Briefumschläge

☐ sonstige: \_\_\_\_\_

Bemerkung: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

*Wer war während der Studie verblindet?*

☐ Patient

☐ Arzt

☐ sonstige: \_\_\_\_\_

*Gab es Massnahmen, mit denen der Erfolg der Verblindung ermittelt wurde?*

☐ Keine Angaben ☐ Nein ☐ Ja,

welche? \_\_\_\_\_

*Gab es vor Studienbeginn systematische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen?*

☐ Keine Angaben ☐ Nein ☐ Ja, welche?

Bemerkung:

\_\_\_\_\_

*Gab es Studienabbrecher?*

☐ Keine Angaben ☐ Nein

☐ Ja, warum?

\_\_\_\_\_

*ITT-Analyse?(Intention to treat)*

☐Keine Angaben    ☐Ja    ☐Nein    ☐Unklar    ☐nicht anwendbar

*PP-Analyse?(per protocol)*

☐Keine Angaben    ☐Ja    ☐Nein    ☐Unklar    ☐nicht anwendbar

Wie wurden Studienabbrecher ausgewertet?

☐ Last observation carried forward☐ in die baseline Auswertung einbezogen, zum Schluss nicht einbezogen☐ gar nicht in die Analyse einbezogen☐ andere

**Method:**\_\_\_\_\_

*Studienbewertung insgesamt:*

☐ A: niedriges Risiko für systematische Verzerrung

☐ B: mäßiges Risiko für systematische Verzerrung, gewisser Zweifel an den Ergebnissen

☐ C: hohes Risiko für systematische Verzerrung, es besteht wenig Vertrauen in die

## Ergebnisse der Studie

☐ keine Bewertung möglich, es werden weitere Informationen benötigt

**Datenextraktion:***Anzahl der Patienten:*

	Behandlungsgruppe	Vergleichsgruppe	Insgesamt
Anzahl randomisierte Patienten			
Analyse (nach Phase 1) ITT			
Analyse (nach Phase 2) ITT			
Analyse PP			

*Ergebnisse:*

Die Ergebnisse sollten als Mittelwert (mean) mit Standardabweichung (standard deviation) angegeben werden. Falls möglich, umrechnen.

1. Zielkriterium: \_\_\_\_\_

Maßzahl und Einheit (z.B. Mittelwert und Standardabweichung):	Baseline	Final	Differenz
Behandlungsgruppe			
Vergleichsgruppe			

Umrechnung in Mittelwert und Standardabweichung falls möglich, siehe beiliegender Zettel

Maßzahl und Einheit	Baseline Mittelwert und Standardabweichung	Final Mittelwert und Standardabweichung	Differenz Mittelwert und Standardabweichung
Behandlungsgruppe			
Vergleichsgruppe			

2. Zielkriterium: \_\_\_\_\_

Maßzahl und Einheit (z.B. Mittelwert und Standardabweichung):	Baseline	Final	Differenz
Behandlungsgruppe			
Vergleichsgruppe			

Umrechnung in Mittelwert und Standardabweichung falls möglich, siehe beiliegender Zettel

Maßzahl und Einheit	Baseline <b>Mittelwert und Standardabweichung</b>	Final <b>Mittelwert und Standardabweichung</b>	Differenz <b>Mittelwert und Standardabweichung</b>
Behandlungsgruppe			
Vergleichsgruppe			

3. Zielkriterium: \_\_\_\_\_

Maßzahl und Einheit (z.B. Mittelwert und Standardabweichung):	Baseline	Final	Differenz
Behandlungsgruppe			
Vergleichsgruppe			

Umrechnung in Mittelwert und Standardabweichung falls möglich, siehe beiliegender Zettel

Maßzahl und Einheit	Baseline <b>Mittelwert und Standardabweichung</b>	Final <b>Mittelwert und Standardabweichung</b>	Differenz <b>Mittelwert und Standardabweichung</b>
Behandlungsgruppe			
Vergleichsgruppe			

Weitere in der Studie gemessene  
Zielkriterien: \_\_\_\_\_

Studien mit drei Parallelgruppen,  
1. Zielkriterium: \_\_\_\_\_

Maßzahl und Einheit Mittelwert und Standardabweichung	Baseline	Final	Differenz
Gruppe 1			
Gruppe 2			
Gruppe 3			

Bemerkungen:

---

Studien mit drei Parallelgruppen,  
2. Zielkriterium: \_\_\_\_\_

Maßzahl und Einheit Mittelwert und Standardabweichung	Baseline	Final	Differenz
Gruppe 1			
Gruppe 2			
Gruppe 3			

Bemerkungen:

---

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Studienabbrüche:**

	Behandlungsgruppe	Vergleichsgruppe
Beschreibung der UAW		
Anzahl Patienten mit UAW		
Davon: Anzahl Patienten mit schwerer UAW (s.u.)		
Anzahl Studienabbrecher wegen UAW		
Anzahl Studienabbrecher insgesamt		

Definition „SchwereUAW“: \_\_\_\_\_

---

Anmerkungen zu UAW:

---

Anmerkungen zur Studie:(z.B. Allgemeine Schlussfolgerungen, fehlende Daten, Fragen an Autor etc.):

## Anhang 3

Vergleich der Datenbanken hinsichtlich der Anteile verwertbarer Literatur

Datenbank	Rater	N total	N Auswahl	U.G.	Anteil	O.G.	Anteile (*) untere (<), obere (>) .95-Konfidenzgrenze
Cochran	A	159	17	.063	.107	.166	<----->
"	B	159	15	.054	.094	.151	<----->
Medline	A	259	48	.140	.185	.238	<----->
"	B	259	56	.168	.216	.271	<----->
Embase	A	177	78	.366	.441	.517	<----->
"	B	177	70	.323	.395	.472	<----->
Biosis	A	84	26	.213	.310	.420	<----->
"	B	84	27	.224	.321	.432	<----->

Die Paare von Rater A und Rater B sind homogen,  
d.h. es liegen keine signifikanten Unterschiede  
bei der Literaturauswahl durch die beiden Rater vor.

Vergleich der Datenbanken hinsichtlich der Anteile der Schnittmengen S von Rater A und B

Datenbank	Rater	N Auswahl	N S	U.G.	Anteil	O.G.	Anteile (*) untere (<), obere (>) .95-Konfidenzgrenze
Cochran	A	17	11	.383	.647	.858	<----->
"	B	15	11	.449	.733	.922	<----->
Medline	A	48	43	.773	.896	.965	<----->
"	B	56	43	.636	.768	.870	<----->
Embase	A	78	60	.660	.769	.857	<----->
"	B	70	60	.753	.857	.929	<----->
Biosis	A	26	21	.606	.808	.934	<----->
"	B	27	21	.577	.778	.914	<----->

Anmerkung: Alle Konfidenzintervalle ueberlappen  
sich vollstaendig, d. h. Homogenitaet

N: Anzahl der Literaturzitate

S: Schnittmenge

U.G: untere Grenze des .95 Konfidenzintervalls

O.G: obere Grenze des .95 Konfidenzintervalls



## Anhang 4

Zusammenfassung der Resultate aus 4 randomisierten, kontrollierten Studien zur  
Wirksamkeit von Angiotensinrezeptor-Antagonisten gegen Hypertonie  
bei Kindern und Jugendlichen  
Parameter: systolischer Blutdruck, Vorher-Nachher-Vergleich

Lit.	Blutdruck, systol.			Blutdruck, systolisch			
	.95 Konf.Interval			100	110	120	130
	UG	M	OG				
				+	+	+	+
1)	132.4	134.3	136.2	Irbesartan			<--V-->
	120.4	122.8	125.2	n=101 D=0.5		<--N-->	
	132.5	134.5	136.5	Irbesartan			<--V-->
	123.0	125.3	127.6	n=101 D=1.5		<---N-->	
	132.9	135.1	137.3	Irbesartan			<--V-->
	119.2	121.8	124.4	n=100 D=4.5		<---N-->	
0000							
2)	129.3	132.2	135.1	Losartan			<---V-->
	119.8	122.7	125.6	n=40 D=0.75		<---N-->	
	125.8	128.0	130.2	Losartan			<---V-->
	117.6	119.8	122.1	n=64 D=1.44		<--N-->	
0000							
3)	114.5	116.8	119.1			<---V-->	Valsartan
	104.3	108.0	111.7		<---N-->		n=36 D=0.4
	107.7	112.1	116.5			<---V-->	Valsartan
	99.9	103.7	107.5		<---N-->		n=17 D=1.6
	112.9	115.1	117.3			<--V-->	Valsartan
	103.5	106.5	109.5		<---N-->		n=34 D=3.4
0000							
4)	130.6	134.0	137.4	Candesartan			<---V-->
	126.7	130.2	133.7	n=35 Placebo			<---N-->
	131.8	134.0	136.2	Candesartan			<--V-->
	122.6	125.0	127.4	n=69 D=2/4		<---N-->	
	130.8	133.0	135.2	Candesartan			<--V-->
	119.2	121.7	124.2	n=68 D=8/16		<--N-->	
	132.8	135.0	137.2	Candesartan			<--V-->
	120.8	123.4	125.0	n=68 D=16/32		<---N-->	
					+	+	+
				100	110	120	130
				Blutdruck, systolisch			

Zusammenfassung der Resultate aus 4 randomisierten, kontrollierten Studien zur  
Wirksamkeit von Angiotensinrezeptor-Antagonisten gegen Hypertonie  
bei Kindern und Jugendlichen  
Parameter: diastolischer Blutdruck, Vorher-Nachher-Vergleich

Lit.	Blutdruck, dias. .95 Konf.Interv.			Blutdruck, diastolisch			
	UG	M	OG	60	70	80	90
1)	69.7	71.4	73.1		<-V-->		Irbesartan
	65.8	67.4	69.0		<-N-->		n=101 D=0.5
	69.2	70.9	72.6		<--V-->		Irbesartan
	66.3	67.8	69.3		<-N-->		n=101 D=1.5
	69.4	71.1	72.8		<--V-->		Irbesartan
	64.0	65.5	67.0		<-N-->		n=100 D=4.5
2)	86.8	89.4	92.0	Losartan			<---V-->
	75.8	78.4	81.0	n=40 D=0.75		<---N--->	
	86.8	88.8	90.8	Losartan			<--V-->
	76.6	78.6	80.6	n=64 D=1.44		<--N--->	
3)	67.6	70.5	73.4		<---V-->		Valsartan
	62.4	65.0	67.6		<---N--->		n=36 D=0.4
	63.7	68.1	72.5		<---V-->		Valsartan
	57.8	61.7	65.6		<---N--->		n=17 D=1.6
	66.1	68.8	71.5		<---V-->		Valsartan
	60.9	63.3	65.7		<---N--->		n=34 D=3.4
4)	74.6	78.0	81.4	Candesartan		<---V-->	
	72.5	76.3	80.2	n=35 Placebo		<---N--->	
	77.8	80.0	82.2	Candesartan		<---V-->	
	72.3	74.3	76.3	n=69 D=2/4		<--N-->	
	75.6	78.0	80.4	Candesartan		<---V-->	
	67.7	70.3	72.9	n=68 D=8/16		<---N--->	
	76.6	79.0	81.4	Candesartan		<---V-->	
	69.1	71.7	74.3	n=68 D=16/32		<---N--->	
				60	70	80	90
				Blutdruck, diastolisch			

Zusammenfassung der Resultate aus 5 nicht kontrollierten Studien und Fallreihen  
zur Wirksamkeit der Angiotensinrezeptor-Antagonisten gegen Hypertonie  
bei Kindern und Jugendlichen  
Parameter: systolischer Blutdruck, Vorher-Nachher-Vergleich

Lit.	Blutdruck, systol.			Mittelwert und .95 Konfidenzintervall					
	UG	M	OG	115	120	125	130	135	140
1)				Candesartan n=11 D=0.13					
	123.9	132.3	140.7	<-----V----->					
	115.3	121.7	128.1	<-----N----->					
2)				Losartan n=30 D=1.0					
	127.5	132.0	136.5	<-----V----->					
	120.1	124.8	129.5	<-----N----->					

	Blutdruck, systol.			Median und Interquartile Range					
	UG	Median	OG	110	120	130	140	150	160
3)				Irbesartan n=17 D=3.3					
	128.0	135.0	140.0	<-----V---->					
	105.0	114.0	126.0	<-----N----->					
4)				Irbesartan n=36 D=4.1 (Median)					
	142.0	152.0	166.0	<-----V----->					
	128.0	136.0	148.0	<-----N----->					
5)				Candesartan n=15 D=0.35 (Median)					
	116.0	122.0	125.0	<----V-->					
	108.0	114.0	121.0	<----N----->					

Zusammenfassung der Resultate aus 5 nicht kontrollierten Studien und Fallreihen  
zur Wirksamkeit der Angiotensinrezeptor-Antagonisten gegen Hypertonie  
bei Kindern und Jugendlichen  
Parameter: diastolischer Blutdruck, Vorher-Nachher-Vergleich

Lit.	Blutdruck, diast.			Mittelwert und .95 Konfidenzintervall			
	UG	M	OG	70	75	80	85
1)	76.8	80.5	84.2	Candesartan n=11 D=0.13			
	72.1	75.5	78.9	<-----N----->			
2)	78.4	82.1	85.8	Losartan n=30 D=1.0			
	69.3	73.4	77.5	<-----N----->			
3)	77.0	87.0	91.0	Irbesartan n=17 D=3.3			
	60.0	68.0	78.0	<-----N----->			
4)	85.0	92.0	96.0	Irbesartan n=36 D=4.1 (Median)			
	79.0	83.0	87.0	<-----N----->			
5)	72.0	81.0	89.0	Candesartan n=15 D=0.35 (Median)			
	66.0	72.0	77.0	<-----N----->			

## Anhang 5

# NIKI-Register: Präterminale Chronische Nierenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen Erstmeldung

(Adresse)

ausgefüllten Bogen:

per Fax an: ..... **oder**

per Post an: .....**oder**

online ausfüllen und senden auf [www.....](http://www.niki-register.de)

		____/____/____ <b>T T / M M / J J J J</b> Datum der Erstmeldung
Klinikum	Name, Vorname	
Adresse oder Stempel	verantwortlicher Arzt	

ID: \_\_\_\_\_

Bitte hier nichts eintragen. Die ID wird von der Registerstelle vergeben.

Name des Patienten	Vornamen des Patienten
Straße und Hausnummer	Postleitzahl und Wohnort

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
**T T / M M / J J J J**  
 Geburtsdatum

☐ weiblich      ☐ männlich

1. ethnische Herkunft:

☐ Mittel- und Nordeuropäer

☐ Südeuropäer

☐ Afrikaner

☐ Asiat

☐ Sonstiges: \_\_\_\_\_

☐ unbekannt

2. Die schriftliche Einwilligung zur Übermittlung der Daten an das Register und zur Speicherung

☐ liegt vor

☐ wird baldmöglichst eingereicht

☐ wurde verweigert



## 13

14

## 14

14



### 15. Medikamentenanamnese

<b>Aktuelle Dauermedikation</b>				
Name Fertigarzneimittel	Name Wirkstoff	Einzel-dosis mit Einheit	Tagesdosis mit Einheit	Dosis bei abweichendem Dosierungsschema

16. Besteht der Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)?

☐ Nein      ☐ Ja      falls ja, welche? \_\_\_\_\_

In diesem Fall bitte den Bogen UAW (<http://www.akdae.de/50/50/index.html>) bearbeiten und sowohl an die AMK als auch - mit Name versehen- an das Register senden.

17. Wurden die Urin- und Serumproben an das Referenzlabor geschickt?

☐ Nein      ☐ Ja

Allgemeine Bemerkungen:

Bei Fragen bitte Kontakt aufnehmen:

Tel  
Fax  
Email

## **Anhang 6**

# NIKI-Register: Präterminale Chronische Nierenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

## Folgemeldung

(Adresse)

ausgefüllten Bogen:

per Fax an: ..... **oder**

per Post an: .....**oder**

online ausfüllen und senden auf [www.....](http://www.niki-register.de)

		____/____/____ T T / M M / J J J J
--	--	---------------------------------------

Klinikum

Name, Vorname

Datum der

Folgemeldung

Adresse oder Stempel

verantwortlicher Arzt

ID: \_\_\_\_\_

Bitte hier nichts eintragen. Die ID wird von der Registerstelle eingetragen.

Name des Patienten	Vornamen des Patienten
Straße und Hausnummer	Postleitzahl und Wohnort

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 T T / M M / J J J J  
 Geburtsdatum

☐ weiblich      ☐ männlich

1. ethnische Herkunft:

☐ Mittel- und Nordeuropäer

☐ Südeuropäer

☐ Afrikaner

☐ Asiat

☐ Sonstiges: \_\_\_\_\_

☐ unbekannt

2. aktuelle Körpergröße in cm: \_\_\_\_

3. aktuelles Gewicht in kg: \_\_\_\_\_ , \_\_\_\_

4. bei Kindern jünger als 3 Jahre: aktueller Kopfumfang in cm: \_\_\_\_

5. Stadium nach Tanner: ☐ I    ☐ II    ☐ III    ☐ IV    ☐ V    ☐ nicht bekannt  
 (weibliche Brustentwicklung bzw. männliche Genitalentwicklung)

6. Ist die Diagnose der zugrunde liegenden Nierenerkrankung bekannt?

☐ Nein ☐ Ja falls ja, Diagnosen nach ICD-10:

Diagnose verschlüsselt nach ICD-10-GM	Diagnose in Worten

7. Wurde in den letzten 6 Monaten eine Nierenbiopsie durchgeführt?

☐ Nein ☐ Ja falls ja, Datum der Nierenbiopsie:       /       /              
T T / M M / J J J J

8. Liegt eine Kopie des Befundes bei?

☐ Nein ☐ Ja (Kopie per Fax an ....)

9. Aktuelle Blutdruckwerte:

☐ Gelegenheits-Blutdruck, Patient sitzend, mind. 5 Minuten Ruhe       /              
syst. diastol.

☐ 24-Stunden Blutdruckmessung, Mittelwert, Tag:       /              
syst. diastol.

Mittelwert, Nacht:       /              
syst. diastol.

10. Wurde in den letzten 3 Monaten ein EKG gemacht?

☐ Nein ☐ Ja ☐ nicht bekannt

falls ja, Befund: \_\_\_\_\_

11. Liegt eine Kopie des Befundes bei?

☐ Nein ☐ Ja (Kopie per Fax an ....)

12. Welche der folgenden medizinischen Ereignisse haben seit der letzten Meldung an das Register stattgefunden? (i. d. R. umfasst dies einen Zeitraum von ca. 6 Monaten)

	Nein	Ja	nicht bekannt
urologische Operation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
orthopädische Operation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Harnwegsinfekt/e	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krampfanfall/-anfälle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elektrolytabweichung/en	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bluttransfusion/en	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hospitalisierung wegen Harnwegsinfekt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hospitalisierung/en aus anderem Grund/ anderen Gründen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
falls ja, Grund/ Gründe für die Hospitalisierung:			

---

sonstige Ereignisse: \_\_\_\_\_

13. Wurde einer der folgenden Endpunkte erreicht?

☐ Nierentransplantation Datum:       /       /              
(T T/ M M/ J J J J)

☐ Beginn der Dialyse Datum:       /       /              
(T T/ M M/ J J J J)

☐ Remission Datum der letzten Kontrolle:       /       /              
(T T/ M M/ J J J J)

☐ Umzug innerhalb Deutschlands mit Wechsel der betreuenden Einrichtung  
Name und Anschrift des weiterbehandelnden Arztes/Zentrums:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

☐ Umzug in das Ausland

☐ Vollendung des 18. Lebensjahres  
Name und Anschrift des weiterbehandelnden Arztes/Zentrums:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

☐ Tod Datum:       /       /              
(T T/ M M/ J J J J)

☐ Ursache unbekannt ☐ Ursache bekannt: \_\_\_\_\_

#### 14. Medikamentenanamnese

<b>Aktuelle Dauermedikation</b>				
Name Fertigarzneimittel	Name Wirkstoff	Einzel-dosis mit Einheit	Tagesdosis mit Einheit	Dosis bei abweichendem Dosierungsschema

#### 15. Besteht der Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)?

☐ Nein      ☐ Ja      falls ja, welche? \_\_\_\_\_

In diesem Fall bitte den Bogen UAW (<http://www.akdae.de/50/50/index.html>) bearbeiten und sowohl an die AMK als auch - mit Name versehen- an das Register senden.

#### 16. Wurden die Urin- und Serumproben an das Referenzlabor geschickt?

☐ Nein      ☐ Ja

Allgemeine Bemerkungen:

Bei Fragen bitte Kontakt aufnehmen:

Tel  
Fax  
Email

## **Anhang 7**



### Codierung Nephrologischer Diagnosen nach ERA-EDTA

Nierenerkrankung	ERA-Code Version 1995	Gruppe der Nierenerkrankungen
Glomerulonephritis ohne histologische Bestätigung	10	I
Fokal segmentale Glomerulosklerose mit nephrotischem Syndrom bei Kindern	11	I
IgA-Nephropathie (nicht Code 76, 85)	12	I
Membranoproliferative Glomerulonephritis Typ II = Dense Deposit Disease	13	I
Membranöse Nephropathie	14	I
Membranoproliferative Glomerulonephritis Typ I (nicht Code 84, 89)	15	I
Extrakapilläre Glomerulonephritis Typ I, II, III	16	I
Fokal segmentale Glomerulosklerose mit nephrotischem Syndrom bei Erwachsenen	17	I
Glomerulonephritis, histologisch gesichert, die durch die o.g. Codes nicht beschrieben werden kann	19	I
Pyelonephritis, Ursache unbekannt	20	II
Pyelonephritis mit neurogener Blasenentleerungsstörung	21	II
Pyelonephritis durch congenitale obstruktive Uropathie mit oder ohne vesiko-ureteralem Reflux	22	II
Pyelonephritis durch erworbene obstruktive Uropathie	23	II
Pyelonephritis durch vesiko-uretralen Reflux ohne Obstruktion	24	II
Pyelonephritis durch Urolithiasis	25	II
Pyelonephritis durch andere Ursache	29	II
Interstitielle Nephritis (nicht Pyelonephritis) durch andere Ursache oder nicht spezifiziert	30	VII
Nephropathie durch Analgetika	31	VII
Nephropathie durch cis-Platin	32	VII
Nephropathie durch Ciclosporin A	33	VII
Blei-induzierte Nephropathie	34	VII
Medikamenten-induzierte Nephropathie, die durch die o.g. Codes nicht beschrieben werden kann	39	VII
Zystische Nierenerkrankung, unspezifisch	40	III
Polyzystische Niere, dominant	41	III
Polyzystische Niere, rezessiv	42	III
Medulläre Zystennierenerkrankung, incl. Nephronophthisis	43	III
Zystische Nierenerkrankung, andere Spezifikation	49	III
Hereditäre/Familiäre Nephropathie, unspezifisch	50	VI
Hereditäre Nephritis bei Alport-Syndrom	51	VI
Cystinosis	52	VI

Primäre Hyperoxalurie	53	VI
Morbus Fabry	54	VI
Hereditäre Nephropathie, andere Spezifikation	59	VI
Renale Hypoplasie (congenital), unspezifisch	60	IV
Oligomeganephronische Hypoplasie	61	IV
Congenitale renale Dysplasie mit oder ohne Fehlbildungen des Harntraktes	63	IV
Prune-Belly Syndrom	66	IV
Renale vaskuläre Erkrankung, unspezifisch	70	VII
Renale vaskuläre Erkrankung durch malignen Hypertonie	71	VII
Renale vaskuläre Erkrankung durch Hypertonie	72	VII
Renale vaskuläre Erkrankung durch Polyarteriitis	73	VII
Wegener Granulomatose	74	VII
Glomerulonephritis im Zusammenhang mit Leberzirrhose	76	VII
Cryoglobulinämische Glomerulonephritis	78	VII
Renale vaskuläre Erkrankung anderer Ursache, nicht Code 84-88	79	VII
Diabetische Glomerulosklerose oder diabetische Nephropathie Typ 1	80	VII
Diabetische Glomerulosklerose oder diabetische Nephropathie Typ 2	81	VII
Multiples Myelom/ light chain deposit disease	82	VII
Amyloidniere	83	VII
Lupus erythematodes	84	VII
Henoch-Schönlein Purpura	85	VII
Goodpasture Syndrom	86	VII
Systemische Sklerose	87	VII
Hämolytisch urämisches Syndrom	88	V
Andere Systemerkrankungen, bisher nicht erwähnt	89	VII
Tubuläre Nekrose (irreversibel) oder kortikale Nekrose (nicht Code 88)	90	VII
Tuberkulose	91	VII
Gicht	92	VII
Nephrocalcinose und hypercalcämische Nephropathie	93	VII
Balkan Nephropathie	94	VII
Nierentumor	95	VII
Traumatischer oder chirurgischer Nierenverlust	96	VII
Andere spezifische Nierenerkrankungen	99	VII
Chronische Nierenerkrankung mit ungeklärter Ätiologie	0	VIII

- I            Glomerulonephritis/Glomerulosklerose
- II           Pyelonephritis
- III          Zystische Nierenerkrankungen

IV	Nierenhypoplasie/Nierendysplasie
V	Hämolytisch-Urämisches Syndrom
VI	Hereditäre Nephropathien
VII	Verschiedenes
VIII	Unbekannte Ätiologie

Quelle:

ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry 2006 Annual Report. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Seite 126, Amsterdam, The Netherlands, 2008

Übersetzung durch die Autorin

## Anhang 8

## **NIKI-Register: Präterminale chronische Nierenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen Erklärungen zum Ausfüllen der Erstmeldung**

Bei Fragen bitte Kontakt aufnehmen:

Tel

Fax

Email

1. ethnische Herkunft: falls keine eindeutige Zuordnung möglich ist, bitte unter „Sonstiges“ Freitext eintragen. Falls es sich um Menschen mit gemischter Herkunft handelt (z.B. Kinder eines Afrikaners und einer Skandinavierin) bitte auch unter „Sonstiges“ Freitext eintragen.

2. Falls die schriftliche Einwilligung demnächst nachgereicht wird, bitten wir um kurze, formlose Mitteilung an das Register unter (Email, Fax), sobald dies erfolgt ist. Erst dann werden wir die Daten in das Register eingeben.

Falls die schriftliche Einwilligung verweigert wurde, soll trotzdem eine Meldung erfolgen. In diesem Fall werden die personenbezogenen Daten gelöscht, nachdem die krankheitsbezogenen Daten in das Register eingegeben wurden.

3. Geburtsanamnese: Falls hier Unklarheit besteht, kann diese Information aus dem Mutterpass der Mutter oder dem Vorsorgeheft des Kindes entnommen werden.

4. aktuelle Körpergröße in cm, z.B. 1 0 2 oder 0 9 8

5. aktuelles Gewicht in kg, z.B. 2 5 , 8 oder 3 2 , 0

6. bei Kindern jünger als 3 Jahre: aktueller Kopfumfang in cm, z.B. 4 9

7. Die Entwicklungsstadien nach Tanner beziehen sich bei Mädchen auf die Entwicklung der Brust:

- *Tanner I* – vorpubertär – keine fühlbare Brustdrüse, der Warzenhof folgt den Hautkonturen der umgebenden Brust.
- *Tanner II* – Die Brustknospe entwickelt sich, Brustdrüsengewebe beginnt tastbar zu werden; der Warzenhof ist leicht vergrößert.
- *Tanner III* – Die Brust beginnt sich zu wölben, das Drüsengewebe ist größer als die Grenzen des Warzenhofes. Dieser vergrößert sich weiter, bleibt aber in einer Ebene mit dem umgebenden Gewebe.
- *Tanner IV* – Brustgröße und Erhebung nehmen zu, die Brustwarze und der Warzenhof heben sich von der Brustkontur ab.
- *Tanner V* – Die Brust erreicht ihre Endgröße, der Warzenhof bildet wieder eine Ebene mit der Brustkontur, aus der nur die Brustwarze hervorsticht.

Bei Jungen beziehen sich die Tanner-Stadien auf die Entwicklung der Genitalien:

- *Tanner I* – vorpubertär – das Hodenvolumen ist kleiner als 1,5 ml; der Penis ist klein.
- *Tanner II* – Das Hodenvolumen wächst auf 1,6 bis 6 ml; die Haut des Hodensackes verdünnt sich, wird rötlicher und erweitert sich; unveränderte Penislänge.

- *Tanner III* – weitere Vergrößerung des Hodens (6 - 12 ml); der Hodensack vergrößert sich weiter; die Penislänge nimmt zu.
- *Tanner IV* – Hodenvolumen zwischen 12 und 20 ml; der Hodensack wird größer und dunkler; die Penisgröße nimmt in Umfang und Länge zu.
- *Tanner V* – erwachsen – Hodenvolumen ist größer als 20 ml; Hodensack und Penis ausgewachsen.

8. Alle ICD-10 Diagnosen, die die Niere, evtl. Begleiterkrankungen und zugrunde liegende Erkrankungen betreffen, sollen hier eingetragen werden. Bitte tragen Sie sowohl den Code (z.B. N03.4) als auch den Wortlaut der Diagnose (z.B. Diffuse endokapillär-proliferative Glomerulonephritis) ein. **Falls die Beantwortung dieser Frage Schwierigkeiten macht, wenden Sie sich bitte an den verantwortlichen Arzt.**

9. Bitte tragen Sie das Datum so ein, wie es die Felder vorsehen:

Tag Tag / Monat Monat/ Jahr Jahr Jahr Jahr

Wenn der Originalbefund vorliegt und an das Register gefaxt wird, braucht hier kein Freitext eingetragen zu werden.

10. Der Befund der Nierenbiopsie sollte –falls er vorliegt- auf jeden Fall an das Register übersandt werden. Dies kann auch zu jedem beliebigen Zeitpunkt zwischen den Meldungen geschehen. Eine Sendung per Fax geht schnell und einfach. Gesonderte Anschreiben sind nicht erforderlich, sofern Name und Geburtsdatum des Patienten gut leserlich auf dem Befund stehen.

11. Hier sollte die aktuellste Blutdruckmessung eingetragen werden.

12. Bitte tragen Sie das Datum so ein, wie es die Felder vorsehen:

Tag Tag / Monat Monat/ Jahr Jahr Jahr Jahr

Wenn der Originalbefund vorliegt und an das Register gefaxt wird, braucht hier kein Freitext eingetragen zu werden.

13. Der Befund des EKG sollte –falls er vorliegt- auf jeden Fall an das Register übersandt werden. Dies kann auch zu jedem beliebigen Zeitpunkt zwischen den Meldungen geschehen. Eine Sendung per Fax geht schnell und einfach. Gesonderte Anschreiben sind nicht erforderlich, sofern Name und Geburtsdatum des Patienten gut leserlich auf dem Befund stehen.

14. Eine genauere Beschreibung der Operation ist hier nicht notwendig.

15. Bei der Medikamentenanamnese sollen alle Dauermedikamente eingetragen werden, unabhängig davon, wie lange sie bereits eingenommen werden (also auch Neuverordnungen). Nicht einzutragen sind hier Medikamente, die vorübergehend zur Therapie akuter Zustände eingenommen werden. Beispielsweise sollen Antibiotika bei akutem Harnwegsinfekt nicht eingetragen werden, eine Antibiotika-Langzeitprophylaxe soll dagegen eingetragen werden. In Spalte 1 soll -falls bekannt- der Name des Medikamentes eingetragen werden, in Spalte 2 der Name des Wirkstoffes.

Spalte 3 und 4 werden ausgefüllt bei täglicher Medikamentengabe, in Spalte 5 wird eine nicht tägliche Medikation eingetragen (z.B. „Prednisolon 4 mg jeden 3. Tag“). **Falls die Beantwortung dieser Frage Schwierigkeiten macht, wenden Sie sich bitte an den verantwortlichen Arzt.**

16. Jeder Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) soll dem Register gemeldet werden, insbesondere wenn die UAW zum Abbruch einer medikamentösen Therapie oder zur Hospitalisierung geführt hat. In allen diesen Fällen soll der Fragebogen „UAW“ ausgefüllt und sowohl ans Register als auch an die zuständige Behörde bzw. die Arzneimittelkommission der Ärzteschaft gefaxt werden. **Falls die Beantwortung dieser Frage Schwierigkeiten macht, wenden Sie sich bitte an den verantwortlichen Arzt.**

17. Erläuterungen zu den Urin- und Serumproben und Adresse des Referenzlabors.

## Anhang 9



# **NIKI-Register: Präterminale chronische Nierenerkrankungen (Stadien 1-4) bei Kindern und Jugendlichen Erklärungen zum Ausfüllen der Folgemeldung**

Bei Fragen bitte Kontakt aufnehmen:

Tel

Fax

Email

1. ethnische Herkunft: falls keine eindeutige Zuordnung möglich ist, bitte unter „Sonstiges“ Freitext eintragen. Falls es sich um Menschen mit gemischter Herkunft handelt (z.B. Kinder eines Afrikaners und einer Skandinavierin) bitte auch unter „Sonstiges“ Freitext eintragen.

2. aktuelle Körpergröße in cm, z.B. 1 0 2 oder 0 9 8

3. aktuelles Gewicht in kg, z.B. 2 5 , 8 oder 3 2 , 0

4. bei Kindern jünger als 3 Jahre: aktueller Kopfumfang in cm, z.B. 4 9

5. Die Entwicklungsstadien nach Tanner beziehen sich bei Mädchen auf die Entwicklung der Brust:

- *Tanner I* – vorpubertär – keine fühlbare Brustdrüse, der Warzenhof folgt den Hautkonturen der umgebenden Brust.
- *Tanner II* – Die Brustknospe entwickelt sich, Brustdrüsengewebe beginnt tastbar zu werden; der Warzenhof ist leicht vergrößert.
- *Tanner III* – Die Brust beginnt sich zu wölben, das Drüsengewebe ist größer als die Grenzen des Warzenhofes. Dieser vergrößert sich weiter, bleibt aber in einer Ebene mit dem umgebenden Gewebe.
- *Tanner IV* – Brustgröße und Erhebung nehmen zu, die Brustwarze und der Warzenhof heben sich von der Brustkontur ab.
- *Tanner V* – Die Brust erreicht ihre Endgröße, der Warzenhof bildet wieder eine Ebene mit der Brustkontur, aus der nur die Brustwarze hervorsteht.

Bei Jungen beziehen sich die Tanner-Stadien auf die Entwicklung der Genitalien:

- *Tanner I* – vorpubertär – das Hodenvolumen ist kleiner als 1,5 ml; der Penis ist klein.
- *Tanner II* – Das Hodenvolumen wächst auf 1,6 bis 6 ml; die Haut des Hodensackes verdünnt sich, wird rötlicher und erweitert sich; unveränderte Penislänge.
- *Tanner III* – weitere Vergrößerung des Hodens (6 - 12 ml); der Hodensack vergrößert sich weiter; die Penislänge nimmt zu.
- *Tanner IV* – Hodenvolumen zwischen 12 und 20 ml; der Hodensack wird größer und dunkler; die Penisgröße nimmt in Umfang und Länge zu.
- *Tanner V* – erwachsen – Hodenvolumen ist größer als 20 ml; Hodensack und Penis ausgewachsen.

6. Alle ICD-10 Diagnosen, die die Niere, evtl. Begleiterkrankungen und zugrunde liegende Erkrankungen betreffen, sollen hier eingetragen werden. Bitte tragen Sie sowohl den Code (z.B. N03.4) als auch den Wortlaut der Diagnose (z.B. Diffuse endokapillär-proliferative

Glomerulonephritis) ein. **Falls die Beantwortung dieser Frage Schwierigkeiten macht, wenden Sie sich bitte an den verantwortlichen Arzt.**

7. Bitte tragen Sie das Datum so ein, wie es die Felder vorsehen:

Tag Tag / Monat Monat/ Jahr Jahr Jahr Jahr

Wenn der Originalbefund vorliegt und an das Register gefaxt wird, braucht hier kein Freitext eingetragen zu werden.

8. Der Befund der Nierenbiopsie sollte –falls er vorliegt- auf jeden Fall an das Register übersandt werden. Dies kann auch zu jedem beliebigen Zeitpunkt zwischen den Meldungen geschehen. Eine Sendung per Fax geht schnell und einfach. Gesonderte Anschreiben sind nicht erforderlich, sofern Name und Geburtsdatum des Patienten gut leserlich auf dem Befund stehen.

9. Hier sollte die aktuellste Blutdruckmessung eingetragen werden.

10. Bitte tragen Sie das Datum so ein, wie es die Felder vorsehen:

Tag Tag / Monat Monat/ Jahr Jahr Jahr Jahr

Wenn der Originalbefund vorliegt und an das Register gefaxt wird, braucht hier kein Freitext eingetragen zu werden.

11. Der Befund des EKG sollte –falls er vorliegt- auf jeden Fall an das Register übersandt werden. Dies kann auch zu jedem beliebigen Zeitpunkt zwischen den Meldungen geschehen. Eine Sendung per Fax geht schnell und einfach. Gesonderte Anschreiben sind nicht erforderlich, sofern Name und Geburtsdatum des Patienten gut leserlich auf dem Befund stehen.

12. Bitte kreuzen Sie das Feld „nein“ nur an, wenn Sie das Ereignis sicher ausschließen können. Ansonsten bitte „nicht bekannt“ ankreuzen.

13. Bitte tragen Sie das Datum so ein, wie es die Felder vorsehen:

Tag Tag / Monat Monat/ Jahr Jahr Jahr Jahr

Bitte bemühen Sie sich ggf. um die Angabe der Adresse der weiterbehandelnden Ärzte.

14. Bei der Medikamentenanamnese sollen alle Dauermedikamente eingetragen werden, unabhängig davon, wie lange sie bereits eingenommen werden (also auch Neuverordnungen). Nicht einzutragen sind hier Medikamente, die vorübergehend zur Therapie akuter Zustände eingenommen werden. Beispielsweise sollen Antibiotika bei akutem Harnwegsinfekt nicht eingetragen werden, eine Antibiotika-Langzeitprophylaxe soll dagegen eingetragen werden. In Spalte 1 soll -falls bekannt- der Name des Medikamentes eingetragen werden, in Spalte 2 der Name des Wirkstoffes.

Spalte 3 und 4 werden ausgefüllt bei täglicher Medikamentengabe, in Spalte 5 wird eine nicht tägliche Medikation eingetragen (z.B. „Prednisolon 4 mg jeden 3. Tag“). **Falls die Beantwortung dieser Frage Schwierigkeiten macht, wenden Sie sich bitte an den verantwortlichen Arzt.**

15. Jeder Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) soll dem Register gemeldet werden, insbesondere wenn die UAW zum Abbruch einer medikamentösen Therapie oder zur Hospitalisierung geführt hat. In allen diesen Fällen soll der Fragebogen „UAW“ ausgefüllt und sowohl ans Register als auch an die zuständige Behörde bzw. die

Arzneimittelkommission der Ärzteschaft gefaxt werden. **Falls die Beantwortung dieser Frage Schwierigkeiten macht, wenden Sie sich bitte an den verantwortlichen Arzt.**

16. Erläuterungen zu den Urin- und Serumproben und Adresse des Referenzlabors.

## **Anhang 10**

# **Register für Kinder und Jugendliche mit präterminalen chronischen Nierenerkrankungen Evaluation des Meldebogens**

## 1. Geburtsdatum

Das Datum, das Rater A eingetragen hat, wird als „1“ definiert. Bei Übereinstimmung wird auch bei B „1“ eingetragen, bei Abweichung „2“.

Nr	A	B
1	1	1
2	1	1
3	1	2
4	1	1
5	1	1
6	1	1
7	1	1
8	1	1
9	1	1
10	1	1
11	1	2*
12	1	1
13	1	1
14	1	1
15	1	1
16	1	1
17	1	2*
18	1	1
19	1	1
20	1	1

\* fehlende Angabe

		A	
		1	2
B	1	17	
	2	1	

Kappa: nicht anwendbar

Prozentuale Übereinstimmung: 94,4

## 2. Geschlecht

Das Merkmal „weiblich“ wird als „1“ codiert, „männlich“ als „2“.

Nr	A	B
1	1	1
2	1	1
3	2	2
4	2	2
5	2	2
6	2	2
7	1	1
8	2	2
9	2	2
10	2	2
11	1	1
12	2	2
13	1	1
14	2	2
15	1	1
16	1	1
17	2	2
18	2	2
19	2	2
20	1	1

	A		
	1	2	
B	8		
		12	

Kappa: 1

Prozentuale Übereinstimmung: 100%

### 3. Ethnische Herkunft

Die 6 Merkmalsausprägungen (Mittel- und Nordeuropäer, Südeuropäer, Afrikaner, Asiat, Sonstiges, Unbekannt) werden von eins bis 6 durchnummeriert.

Nr	A	B
1	1	-
2	1	-
3	1	-
4	2	-
5	1	-
6	1	-
7	1	-
8	1	-
9	1	-
10	1	-
11	1	-
12	1	-
13	1	-
14	1	-
15	1	-
16	1	-
17	1	-
18	1	-
19	1	-
20	1	-

	A						
	1	2	3	4	5	6	
<b>B</b>	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
	6						

Nicht auswertbar, keine Angaben von Rater B



#### 4. Körpergröße

Die Körpergröße, die Rater A eingetragen hat, wird als „1“ definiert. Bei Übereinstimmung wird auch bei B „1“ eingetragen, bei Abweichung „2“.

Nr	A	B
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	1	1
5	1	1
6	1	1
7	1	1
8	1	1
9	1	1
10	1	1
11	1	1
12	1	1
13	1	1
14	1	1
15	1	1
16	1	1
17	1	1
18	1	1
19	1	1
20	1	1

	A		
	1	2	
B	1	20	
	2		

Kappa: 1

Prozentuale Übereinstimmung: 100%

## 5. Körpergewicht

Das Körpergewicht, das Rater A eingetragen hat, wird als „1“ definiert. Bei Übereinstimmung wird auch bei B „1“ eingetragen, bei Abweichung „2“.

Nr	A	B
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	1	1
5	1	1
6	1	1
7	1	1
8	1	1
9	1	1
10	1	1
11	1	1
12	1	1
13	1	1
14	1	1
15	1	1
16	1	1
17	1	1
18	1	1
19	1	1
20	1	1

		A		
		1	2	
B	1	20		
	2			

Kappa: 1

Prozentuale Übereinstimmung: 100%

# 6. Diagnose der zugrunde liegenden Nierenerkrankung bekannt?

Das Merkmal „nein“ wird als „1“ codiert, „ja“ als „2“.

Nr	A	B
1	2	2
2	2	2
3	2	2
4	2	1
5	2	2
6	2	2
7	2	2
8	2	2
9	2	2
10	2	2
11	2	2
12	2	2
13	2	2
14	2	2
15	2	2
16	2	2
17	2	2
18	2	1
19	2	2
20	2	2

	A		
	1	2	
B	1	2	
	2	18	

Kappa:

Prozentuale Übereinstimmung: 90%

## 7. Übereinstimmung bei der Angabe der Diagnosen:

Die Diagnose, die Rater A eingetragen hat, wird als „1“ definiert. Bei Übereinstimmung wird auch bei B „1“ eingetragen, bei Abweichung „2“.

Nr	A	B
1	1	1
2	1	2*
3	1	2*
4	1	2
5	1	2*
6	1	2*
7	1	2*
8	1	2*
9	1	2*
10	1	1
11	1	2*
12	1	2*
13	1	2*
14	1	2*
15	1	2*
16	1	2*
17	1	2*
18	1	2
19	1	2
20	1	1

\*eine gemeinsame Schnittmenge ist vorhanden, ein Rater hat zusätzliche Diagnosen angegeben

		A		
		1	2	
B	1	3		
	2	17		

Kappa:

Prozentuale Übereinstimmung: 15%

# 8. Nierenbiopsie in den letzten 6 Monaten?

Das Merkmal „nein“ wird als „1“ codiert, „ja“ als „2“.

Nr	A	B
1	1	
2	1	
3	1	
4	1	
5	1	
6	1	
7	1	
8	1	
9	1	
10	1	
11	1	
12	1	
13	1	
14	1	
15	1	
16	1	
17	2	
18	1	
19	1	
20	1	

	A		
	1	2	
B	1		
	2		

Kappa: 1

Prozentuale Übereinstimmung: 100%

## 9. Übereinstimmung bei der Angabe des Datums der Nierenbiopsie

Das Datum, das Rater A eingetragen hat, wird als „1“ definiert. Bei Übereinstimmung wird auch bei B „1“ eingetragen, bei Abweichung „2“.

Nr	A	B
1	X	X
2	X	X
3	X	X
4	X	X
5	X	X
6	X	X
7	X	X
8	X	X
9	X	X
10	X	X
11	X	X
12	X	X
13	X	X
14	X	X
15	X	X
16	X	X
17	1	2
18	X	X
19	X	X
20	X	X

	A		
	1	2	
B	1		
	2	1	

X: entfällt

Kappa:

Prozentuale Übereinstimmung:

10. Welche Methode der Blutdruckmessung wurde verwendet?

Das Merkmal „Gelegenheitsblutdruck“ wird als „1“ codiert, „24-Stunden Blutdruckmessung“ als „2“.

Nr	A	B
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	12	12
5	1	1
6	1	1
7	1	1
8	1	1
9	12	12
10	12	12
11	1	1
12	1	1
13	1	1
14	1	1
15	1	1
16	1	1
17	12	12
18	1	1
19	12	12
20	1	1

	A		
	1	2	
B	1		
	20		
	2	5	

Kappa: 1

Prozentuale Übereinstimmung: 100%

### 11. Wert der Blutdruckmessung

Der Blutdruckwert, den Rater A eingetragen hat, wird als „1“ definiert. Bei Übereinstimmung wird auch bei B „1“ eingetragen, bei Abweichung „2“.

Nr	A	B
1	1	1
2	1	1
3	1	2
4	11	11
5	1	1
6	1	1
7	1	1
8	1	1
9	11	11
10	11	11
11	1	1
12	1	1
13	1	1
14	1	2
15	1	1
16	1	1
17	11	21
18	1	1
19	11	11
20	1	1

		A		
		1	2	
B	1	22		
	2	3		

Kappa:

Prozentuale Übereinstimmung: 88%



## 12. EKG in den letzten drei Monaten?

Das Merkmal „nein“ wird als „1“ codiert, „ja“ als „2“ und „nicht bekannt“ als „3“.

Nr	A	B
1	1	1
2	2	1
3	1	1
4	1	1
5	1	1
6	1	1
7	1	1
8	1	1
9	1	1
10	1	1
11	1	1
12	1	1
13	1	1
14	1	1
15	1	1
16	1	1
17	1	1
18	1	1
19	1	1
20	1	1

		A			
		1	2	3	
B	1	19	1		
	2				
	3				

Kappa:

Prozentuale Übereinstimmung: 95%

### 13. EKG-Befund

Der Befund, den Rater A eingetragen hat, wird als „1“ definiert. Bei Übereinstimmung wird auch bei B „1“ eingetragen, bei Abweichung „2“.

Nr	A	B
1	1	
2	1	
3	1	
4	1	
5	1	
6	1	
7	1	
8	1	
9	1	
10	1	
11	1	
12	1	
13	1	
14	1	
15	1	
16	1	
17	1	
18	1	
19	1	
20	1	

		A		
		1	2	
B	1			
	2			

Kappa:

Prozentuale Übereinstimmung: entfällt, da nur Rater A einmal einen Befund angegeben hat

#### 14. Urologische Operationen in der Vergangenheit?

Das Merkmal „nein“ wird als „1“ codiert, „ja“ als „2“ und „nicht bekannt“ als „3“.

Nr	A	B
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	3	1
5	1	1
6	3	1
7	1	1
8	1	1
9	1	1
10	1	3
11	1	1
12	1	1
13	1	1
14	3	1
15	1	1
16	3	1
17	1	1
18	1	1
19	1	1
20	1	1

	A			
	1	2	3	
B	15		4	
	1			

Kappa:

Prozentuale Übereinstimmung: 75%

### 15. Medikamentenanamnese: Name des Medikamentes (FAM oder Wirkstoff)

Die Medikamente, die Rater A eingetragen hat, werden als „1“ definiert. Bei Übereinstimmung wird auch bei B „1“ eingetragen, bei Abweichung „2“.

Nr	A	B
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	1	1
5	1	1
6	1	1
7	1	1
8	1	1
9	1	1
10	1	1
11	1	1
12	1	1
13	1	1
14	1	1
15	1	1
16	1	1
17	1	1
18	1	1
19	1	1
20	1	2

		A		
		1	2	
B	1	19		
	2	1		

Kappa:

Prozentuale Übereinstimmung: 95%

### 16 Medikamentenanamnese: Dosis der Medikamente

Die Dosen, die Rater A eingetragen hat, werden als „1“ definiert. Bei Übereinstimmung wird auch bei B „1“ eingetragen, bei Abweichung „2“.

Nr	A	B
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	1	1
5	1	1
6	1	1
7	1	1
8	1	1
9	1	1
10	1	1
11	1	1
12	1	1
13	1	2
14	1	2
15	1	1
16	1	1
17	1	1
18	1	2
19	1	2
20	1	2

Bezogen auf einzelne Dosierungen: von insgesamt 55  
Dosierungsangaben waren 6 nicht übereinstimmend, 49 stimmten  
überein.

		A		
		1	2	
B	1	49		
	2	6		

Kappa:

Prozentuale Übereinstimmung: 89,1 %

### 17. Verdacht auf eine UAW?

Das Merkmal „nein“ wird als „1“ codiert, „ja“ als „2“.

Nr	A	B
1	1	1
2	1	1
3	1	1
4	1	1
5	1	1
6	1	1
7	1	1
8	1	1
9	1	1
10	1	1
11	1	1
12	1	1
13	1	1
14	1	1
15	1	1
16	1	1
17	1	1
18	1	1
19	1	1
20	1	1

	A		
	1	2	
B	1		
	20		

Kappa:

Prozentuale Übereinstimmung: 100%

### Zusammenfassung der Übereinstimmung bei 17 Fragen

Frage	Merkmal	Prozentuale Übereinstimmung
1	Geburtsdatum	94,4
2	Geschlecht	100
3	Ethnische Herkunft	Keine Angaben von Rater B
4	Körpergröße	100
5	Körpergewicht	100
6	Diagnose bekannt?	90
7	Angabe der Diagnose	15
8	Nierenbiopsie in den letzten 6 Monaten?	100
9	Datum der Nierenbiopsie	Betrifft nur 1/20 Patienten
10	Methode der Blutdruckmessung	100
11	Wert der Blutdruckmessung	88
12	EKG in den letzten 3 Monaten?	95
13	EKG-Befund	Betrifft nur 1/20 Patienten
14	Urologische OPs in der Vergangenheit?	75
15	Medikamentenanamnese (Name)	95
16	Medikamentenanamnese (Dosis)	89,1
17	Verdacht auf UAW	100



Für das Ausfüllen der Bögen benötigte Zeit

Nr.	Rater A Zeit in min.	Rater B Zeit in min.
1	20	10
2	30	15
3	25	20
4	15	20
5	20	25
6	15	10
7	15	15
8	20	10
9	20	7
10	15	15
11	15	10
12	20	15
13	25	20
14	20	15
15	22	12
16	20	15
17	15	10
18	20	10
19	15	10
20	20	20
Mittelwert mit Standardabweichung	19,35 +/- 4,11	14,2 +/- 4,79

## Anhang 11

# **NIKI-Register: Präterminale chronische Nierenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen**

(Adresse Registerstelle)

## **Aufklärung der Eltern und/oder Patienten**

Bei Ihrem Kind wurde eine chronische Nierenerkrankung festgestellt. Das bedeutet, dass die Niere mehr oder weniger in ihrer Funktion eingeschränkt ist. Es gibt viele verschiedene Ursachen, die dazu führen können. Ihr Arzt hat Ihnen sicher mitgeteilt, was bei Ihrem Kind der Grund für die Störung ist. Vielleicht dauert es aber auch länger, bis die richtige Diagnose gefunden ist.

Der Verlauf solcher Erkrankungen kann sehr unterschiedlich sein. Von einer Erholung der Nierenfunktion über einen jahrelangen Stillstand der Erkrankung bis zu einer langsamen oder auch schnellen Verschlechterung ist alles möglich. Im Endstadium einer Nierenerkrankung muss ein Patient eine Spenderniere bekommen (Transplantation) oder die Nierenfunktion muss durch regelmäßige Dialyse („Blutwäsche“) ersetzt werden.

Aus zwei Gründen weiß man noch relativ wenig über diese Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen und die Therapiemöglichkeiten:

- diese Erkrankungen kommen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland sehr selten vor

- es gibt so gut wie keine klinischen Studien, in denen chronisch nierenkranke Kinder und Jugendliche untersucht wurden.

Daher weiß man auch bisher kaum, ob es Faktoren gibt, die die Verschlechterung der Nierenfunktion beschleunigen oder aufhalten können.

Aus diesen Gründen hat die „Fachgesellschaft“ beschlossen, alle Kinder und Jugendlichen mit einer chronischen Nierenerkrankung in ein Register aufzunehmen, um in Zukunft besser über die Krankheiten und möglicherweise schützende Faktoren Bescheid zu wissen.

Was soll mit dem Register erreicht werden?

- die Häufigkeit dieser Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter soll eingeschätzt werden

- es soll erforscht werden, ob es Faktoren gibt, die den Krankheitsverlauf positiv oder negativ beeinflussen, damit man in Zukunft Empfehlungen geben kann für die Lebensweise und für die Therapie

- Patienten mit bestimmten seltenen Erkrankungen können - sofern sie möchten- in Studien aufgenommen werden, in denen das bestmögliche Therapieschema untersucht wird (sog. Therapieoptimierungsstudien, kurz TOS)

- Nebenwirkungen von Medikamenten, die zur Therapie verwendet werden, sollen erfasst werden, um langfristig die Sicherheit der Therapien zu erhöhen

Die Teilnahme am Register ist freiwillig und Ihre Einwilligung können Sie zu jedem beliebigen Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Die ärztliche Betreuung ihres Kindes wird durch die Teilnahme am Register nicht beeinflusst. Sie brauchen für das Register keine zusätzlichen Kontrolltermine beim Arzt oder anderswo wahrzunehmen.

Der einzige Unterschied ist, dass die Blut- und Urinproben Ihres Kindes an ein Labor geschickt werden, das alle Proben für dieses Register untersucht und damit viel Erfahrung im Umgang mit den Messungen hat.

Die Auswertungen erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes.

Haben Sie noch Fragen zu dem Register? Sie können sich auf unserer homepage [www.....informieren](#), uns ein Fax (Nummer) oder eine Email (Emailadresse) schicken.

## **NIKI-Register: Präterminale chronische Nierenerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen**

### **Einwilligung der Eltern und/oder Patienten**

- n Ich erkläre mich damit einverstanden, dass personenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum und medizinische Daten) meines Sohnes/meiner Tochter an das Register (..) übermittelt und dort gespeichert und ausgewertet werden.
- n Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die persönlichen Daten meines Sohnes/meiner Tochter an einen Arzt/eine Klinik weitergegeben werden, falls eine Studie geplant wird, an der mein Sohn/meine Tochter eventuell teilnehmen kann. Die Weitergabe der Daten dient nur dazu, damit der Kontakt zu uns hergestellt werden kann. Dies ist noch keine Einwilligung zur Studienteilnahme.

Über die Ziele des Registers bin ich informiert worden. Mir ist bekannt, dass meine Einwilligung auf freiwilliger Basis erfolgt und ich sie jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

\_\_\_\_\_  
Vor- und Nachname des Patienten

\_\_\_\_\_  
Geburtsdatum des Patienten

\_\_\_\_\_  
Ort

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten\*

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des/der Sorgeberechtigten

\*erforderlich ab 16 Jahre,  
bei vorhandener Einsichtsfähigkeit  
auch bei jüngeren Patienten

## Lebenslauf

von Siegtraut Dorothea Herder, geboren am 20.09.1966 in Bangkok/ Thailand

Familienstand:	verheiratet seit 04.08.89 mit Dr. med. Christoph Herder drei Kinder: Mareike, Wiebke und Gerrit (geboren 1991, 1993 und 1995)
1973 - 1977	Grundschule in Marburg-Wehrda
1977 – 1986	Martin-Luther-Gymnasium in Marburg
1986 – 1990	7 Semester Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg
1990 – 1991	Praktisches Jahr in der Einhorn-Apotheke, Marburg
Juni 1991	Approbation zur Apothekerin
September 1991 – Mai 1992	Tätigkeit in der Burg-Apotheke, Niederschelden/ Siegen
Juni 1992 – Dezember 1993	Auslandsaufenthalt in Botswana: <ul style="list-style-type: none"><li>● Erstellung einer Literaturlarbeit über Harpagophytum procumbens (Teufelskralle) im Auftrag einer botswanischen NGO (Nichtregierungs-Organisation)</li><li>● Tätigkeit in der Krankenhausapotheke des Bamalete Lutheran Hospitals</li></ul>
Juni 1994 – Dezember 2000	Vertretungstätigkeit in der Sonnen-Apotheke, Siegen
seit Januar 2001	<ul style="list-style-type: none"><li>● Vertretungstätigkeit in der Stern-Apotheke, Siegen-Seelbach und</li><li>● Mitarbeit in der Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Dres. Herder, Vitt und Baumgart, Siegen (u.a. Durchführung der Pharmazeutischen Betreuung bei Neurodermitis-Patienten)</li></ul>
Juli 2007 bis Mai 2010	Anfertigung einer Dissertation an der Philipps-Universität Marburg
Siegen, den 06. Mai 2010	

## Danksagung

Ich bin vielen Menschen sehr dankbar, die meinen Weg in den letzten drei Jahren mit Interesse, mit motivierenden Worten und durch fachlichen Austausch unterstützt haben. Sie alle haben dazu beigetragen, dass ich diese Arbeit mit dem allergrößten Vergnügen erstellen konnte.

Herrn Prof. Dr. Hartmut Morck, meinem Betreuer, gilt mein großer aufrichtiger Dank. Ich erachte es für ein besonderes Glück, dass Sie mich in Ihre Arbeitsgruppe aufgenommen haben. Sie haben mir die Arbeit an einem sehr spannenden Thema ermöglicht, haben meine Fragen stets ernst genommen, sie zeitnah beantwortet und mit mir diskutiert, kurzum Sie waren in fachlicher und menschlicher Hinsicht ein großartiger Betreuer.

Herrn Prof. Dr. Friedrich möchte ich herzlich danken für seine Bereitschaft zur Kobetreuung dieser Dissertation. Trotz der vielen umfangreichen Manuskripte Ihrer eigenen Doktoranden, die Sie zu lesen hatten, haben Sie sich in der Spätphase meiner Arbeit die Zeit genommen, mir wertvolle Tipps zu geben. Vielen Dank.

Ich danke meinen Mitdotorandinnen Jessica Dominguez-Finke und Franziska Häcker für die freundliche Aufnahme in der Arbeitsgruppe und den immer bereichernden fachlichen Austausch bei unseren Treffen und per Emails.

Ich danke Frau Lins vom Dekanat und Frau Führer aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie für die Unterstützung in organisatorischen und praktischen Belangen, sowie Frau Dr. Ilona Rohde von der Universitätsbibliothek für Ihre Anregungen bei der Literaturrecherche in Medline.

Ich danke Ernst Weber, meinem Onkel, der trotz krankheitsbedingter Einschränkungen mein geduldiger Ratgeber in allen Fragen rund um das Thema Statistik war.

Ich danke Tobias Kaiser, der mir geholfen hat, die Grafiken für die Publikation in eine optisch ansprechende Form zu bringen.

Ich danke meinem Onkel Walter Lee, der als englischer Muttersprachler und Naturwissenschaftler das Manuskript für die Veröffentlichung gelesen und sprachlich geglättet hat.

Ich danke meinen Co-Autoren, Ernst Weber, Almuth Winkemann, Christoph Herder und Prof. Morck, ohne die eine Veröffentlichung in dieser Qualität nicht möglich gewesen wäre. Danke für die Zeit und die fachliche Auseinandersetzung mit der Thematik.

Ich danke Dr. Martin Schulz und seinen beiden Mitarbeiterinnen Ingrid Krämer und Alina Weber für die Pilottestung des Register-Meldebogens. Danke für die spontane Bereitschaft, mich zu unterstützen und für die angenehme Kooperation. Danke, dass Sie durchgehalten haben, auch wenn es mehr Arbeit war, als wir alle vorher dachten.

Vielen Dank an meine Kolleginnen aus der Apotheke Alexandra, Elisabeth, Lena, Steffi und an meinen Chef Wolfgang Meister für das Interesse an meiner Arbeit und für das Verständnis bei der Termin- und Urlaubsplanung.

Jede Menge gute Freunde haben mich in meinem Vorhaben unterstützt und daran geglaubt, dass ich es schaffen kann. Was wäre ich ohne Euch? Danke an Schwiegermama Christa, Schwiegerpapa Dietrich, Christina, Michael, Anja, Hartmut, Mirjam, Wini, Bine, Magoo, Almuth, Martin, Gabi, Micha, Dagmar, Kuno, Friedel, Steve, Henny, Holger, Tabea, Judith, Mirko, Miriam, Christan, Esther, Heidi, Iris, Brigitte, Ditmar, Cordula, Harald, Betti, Kelsey, Susanne, Herbert, Tante Ruth.....

Ich danke meinen drei großartigen Kindern Mareike, Wiebke und Gerrit. Ihr habt es als etwas ganz normales hingenommen, dass Eure Mama diesen etwas ungewöhnlichen Weg einschlägt. Ihr habt mir immer wieder die nötige und gesunde Abwechslung zu meiner Tätigkeit geboten und habt mich wieder auf den Teppich geholt, wenn ich in Gedanken sehr weit drin war in meiner Arbeit. Ich bin sehr froh und dankbar, dass es euch gibt.

Meinem Mann, Christoph Herder, danke ich von Herzen. Du bist nach wie vor mein bester Freund. Als Pädiater warst Du der ideale Gesprächspartner für alle meine klinisch-pädiatrischen Fragen. Der Austausch mit Dir hat mir viel Spaß gemacht. Danke, dass Du Deine Herbstferien geopfert hast, um das unabhängige Literaturscreening durchzuführen. Wir sind ein gutes Team.

Ich danke Gott, der manchmal geheime Träume wahr werden lässt....

Und ich danke meinen Eltern ††. Ihr habt mir so unglaublich viel Gutes mit ins Leben gegeben....Liebe, Ausdauer, Glaube, Freude und Optimismus. Ich danke Euch für Eure Unterstützung.